Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

ZUM DERZEITIGEN STAND DER DÜNNDARMTRANSPLANTATION

Übersicht über die Literatur und
eigene tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ulrich Hofmann
aus Plochingen

1981

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

ZUM DERZEITIGEN STAND DER DÜNNDARMTRANSPLANTATION

Übersicht über die Literatur und
eigene tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Ulrich Hofmann
aus Plochingen

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. K. Voigt
. Berichterstatter: Privatdozent Dr. W. Heitland
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Bockhorn

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

Seite

I. EINLEITUNG 1

II. DERZEITIGER STAND AN HAND DER LITERATUR 4

1) Bisherige Erfahrungen mit Dünndarmtransplantationen beim Menschen 4
2) Operationstechnik 9
3) Perfusion und Ischämie 10
4) Durchtrennung der Lymphgefäße 17
5) Denervation 19
6) Resorptionsuntersuchungen und Enzymtests.. 23
7) Immunologie 29

III. EIGENE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN 33

1) Material und Methode 33
a) Tiere 33
b) Prä- und postoperative Versorgung 33
c) Narkose 34
d) Operationstechnik 35

2) Ergebnisse 43
a) Postoperativer Verlauf 43
b) Entwicklung der Transplantate 44
c) Mikroskopische Befunde 48

3) Diskussion 49

IV. BILDTEIL 56

V. ZUSAMMENFASSUNG 63

VI. LITERATURVERZEICHNIS 65

VII. LEBENSLAUF 75

I. EINLEITUNG

Die Transplantation von Organen hat in den letzten Jahren in der Chirurgie ein wachsendes Interesse gefunden. So hat die Nierentransplantation heute einen festen Platz in der Therapie des chronischen Nierenversagens. Auf dem Gebiet der Herztransplantation sind ermutigende Erfolge erzielt worden, die Lebertransplantation hat das experimentelle Stadium verlassen und steht in der klinischen Erprobung.

Auch der Darm hat als eines der Organe, dessen Verlust mit dem Weiterleben nicht vereinbar ist, die Aufmerksamkeit in der Transplantationsforschung auf sich gezogen.

In der vorliegenden Arbeit soll eine Übersicht über den derzeitigen Stand der Dünndarmtransplantation gegeben werden. An Hand von eigenen Versuchen an Ratten wird eine Operationstechnik vorgestellt und die Frage untersucht, wie sich das autonome Nervengeflecht, der Meißnersche und Auerbachsche Plexus, nach der Transplantation verhält.

Schon 1902 transplantierte CARREL (6) Dünndarmsegmente an den Hals von Hunden. EMBLEY und MARTIN (13) versuchten 1905 eine Perfusionstechnik für den Darm zu entwickeln. Die ersten eingehenden Untersuchungen wurden jedoch erst 1959 durch LILLEHEI et al. (30) unternommen, die an Autotransplantaten des gesamten Dünndarms bei Hunden die Ischämietoleranz und die Auswirkungen der Lymphgefäßdurchtrennung untersuchten.

Die erste Dünndarmtransplantation am Menschen wurde 1964 durch DETTERLING et al. (11) in Boston/USA durchgeführt, jedoch zunächst nicht publiziert. Von den sieben bis

heute durchgeführten Dünndarmtransplantationen wurde keine längere Zeit überlebt.

Gründe, die eine ausgedehnte oder sogar totale Resektion des Dünndarms erforderlich machen können, sind der Verschluß der Mesenterialgefäße durch Thrombose oder Embolie, in Strangulationsverschluß durch Volvulus oder Malrotation, angeborene Mißbildungen, wie zum Beispiel multiple Dünndarmatresien, eine schwere Enteritis, schwere abdominelle Traumen oder ausgedehnte Tumoren. Bei der sehr seltenen Dünndarmpolyposis sollte es im allgemeinen möglich sein, die für ein Überleben notwendigen 80 cm Dünndarm erhalten zu können.

Das Erhalten eines möglichst langen Restdarmes, eventuell mit Gegenschaltung eines anisoperistaltischen Segmentes, muß oberstes Gebot sein. Im weiteren postoperativen Verlauf sollten die Patienten zunächst parenteral ernährt und dann langsam ein peroraler Nahrungsaufbau versucht werden. Gelingt dies nicht oder muß der gesamte Dünndarm vom Ligamentum Treitz bis zur Ileozökalklappe entfernt werden, muß die therapeutische Chance der Dünndarmtransplantation erwogen werden. Durch die heutige Möglichkeit der langzeitigen parenteralen Ernährung kann die Zeit überbrückt werden, bis ein geeigneter Spender gefunden ist.

Dieses Vorgehen läßt sich jedoch meist nur bei jüngeren Patienten verwirklichen, da die meist älteren Patienten, zum Beispiel beim totalen Dünndarminfarkt nach Mesenterialarterienembolie, meist nicht einmal den Zeitraum zwischen der Exstirpation des infarzierten Dünndarms

und dem Finden eines geeigneten Spenders überleben (1, 27, 47). Die frühzeitige Diagnosestellung eines solchen Verschlusses steht in jedem Fall im Vordergrund, so daß nach einer Embolektomie eine Erholung des Darmes eventuell noch möglich ist. Dieses Vorgehen kann auch bei Patienten, die sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, erfolgreich sein (60).

II. DERZEITIGER STAND AN HAND DER LITERATUR

1) Bisherige Erfahrungen mit Dünndarmtransplantationen beim Menschen

Bis heute gibt es nur wenige Erfahrungen mit Dünndarmtransplantationen beim Menschen. Insgesamt sind bisher sieben Transplantationen in der Literatur erwähnt (1, 11, 27, 41, 47).

Die beiden ersten Dünndarmtransplantationen wurden 1964 von DETTERLING in Boston/USA durchgeführt, jedoch zunächst nicht veröffentlicht. Bei einem Säugling und einem Kleinkind war es durch eine Mesenterialvenenthrombose zu einer vollständigen Nekrose des gesamten Dünndarms gekommen. Dem Säugling wurde ein Ileumsegment der Mutter transplantiert, die Gefäße direkt an die Aorta und die Vena cava anastomosiert. Das Kind starb jedoch schon 12 Stunden nach dem Eingriff, bei bereits präoperativ sehr schlechtem Allgemeinzustand. Das zweite Kind bekam ein Dünndarmsegment eines gleichaltrigen, gerade verstorbenen Patienten implantiert, dieses mußte jedoch wenige Tage später wegen einer drohenden Abstoßung wieder entfernt werden. Das Kind überlebte diese zweite Operation, starb aber einige Wochen später.

Die erste ausführliche Mitteilung über eine Dünndarmtransplantation machten 1967 LILLEHEI et al. (33). Sie mußten bei einer 46 Jahre alten Frau nach massiver Mesenterialvenenthrombose den gesamten Dünndarm, das Colon und Teile des Rektosigmoids resezieren. 9 Tage nach der Entfernung erhielt die Frau ein Allotransplantat des gesamten Dünndarms und des Colon ascendens. Die Gefäße wurden

heterotop an die Vena und Arteria iliaca anastomosiert. Um das Transplantat in der Folgezeit gut beobachten zu können und die Gefahr einer Nahtinsuffizienz und Peritonitis zu verringern, wurden die Darmenden als Enterostomien ausgeführt. Die Patientin verstarb jedoch 12 Stunden nach der Operation an multiplen Lungenembolien. Bei der Sektion waren die Gefäßanastomosen durchgängig.

1968 wurde von OKUMURA in Brasilien einem Patienten ein 170 cm langes Jejunumallotransplantat verpflanzt, der lediglich 6 Tage überlebte.

Die erste orthotope Dünndarmtransplantation führte 1969 OLIVIER (41) in Paris durch. Bei einer 35-jährigen Frau, die an einer ausgeprägten Polyposis intestinalis (Gardner-Syndrom) litt, mußte der gesamte Dünndarm und Teile des Colon reseziert werden. Sie erhielt ein Kadaverallotransplantat des gesamten Dünndarms und des rechten Colon. Die duodenojejunale Anastomose wurde sofort hergestellt, das Colonende jedoch als Colostomie ausgeführt. In der Folgezeit erhielt die Frau Azathioprin und antilymphozytäres Globulin (ALG). Am 14. Tag postoperativ begann eine Abstoßungskrise, die auch durch Gaben von 6-Mercaptopurin und Prednison nicht beherrscht werden konnte. 26 Tage nach der Operation verstarb die Patientin im septischen Schock.

Einem 8-jährigen Jungen, dessen gesamter Dünndarm durch einen verschleppten Strangulationsileus gangränös geworden war, mußten ALICAN et al. (1) 1970 den gesamten Dünndarm resezieren. Zuerst wurde eine Duodenozökostomie angelegt und in den folgenden vier Monaten versucht, den Jungen parenteral zu ernähren. Nachdem alle Versuche

eines peroralen Ernährungsaufbaus fehlschlugen und der Verlauf noch durch Katheterinfektionen, Sepsisschübe und Pneumonien kompliziert wurde und kaum noch ein intravenöser Zugang möglich war, stand man vor der Entscheidung, entweder den Jungen sterben zu lassen oder eine Transplantation zu versuchen. Das Kind bekam ein 90 cm langes Ileumsegment der Mutter implantiert. Da beide Iliakalvenen und die distalen Anteile der Vena cava durch die lange liegenden Venenkatheter thrombosiert waren, mußte der venöse Anschluß durch eine End-zu-Seit-Anastomose an die Vena renalis dextra hergestellt werden, der arterielle Anschluß führte direkt an die Aorta. Die Transplantatenden wurden als Enterostomien ausgeführt. Es wurde eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin, Prednison und antilymphozytärem Globulin eingeleitet. Die ersten vier Tage waren die Stomata gut durchblutet und sahen gesund aus. In den folgenden Tagen wurde die Durchblutung jedoch deutlich schlechter und am 7. Tag waren sie nekrotisch, das Transplantat mußte notfallmäßig entfernt werden. Histologisch waren die typischen Zeichen der Abstoßung zu sehen, jedoch bestand auch eine arterielle Minderdurchblutung, die - nach Auffassung der Autoren - die schnelle Nekrose zumindest mitbegünstigt hat. Der Junge starb vier Monate nach der Entfernung des Transplantats.

1971 führte dann FORTNER (16) die bislang letzte Dünndarmtransplantation am Menschen durch. Er transplantierte einer 37-jährigen Frau 170 cm Dünndarm eines HLA-identischen Spenders (Schwester) an orthotoper Stelle und implantierte ihr zusätzlich eine isolierte Darmschlinge unter die Haut, von der regelmäßig Schleimhautbiopsien

zur Verlaufskontrolle entnommen werden konnten. Mit 76 Tagen erreichte er die bisher längste Überlebenszeit eines Dünndarmtransplantates beim Menschen. Zwar hatte auch seine Patientin am 11. postoperativen Tag eine milde Abstoßungskrise, die eine schwere Epithelläsion zur Folge hatte, sie konnte jedoch überwunden werden. Die Patientin verstarb am 76. Tag auf Grund einer Infektion.

Tabelle 1: Dünndarmtransplantationen beim Menschen

		Empfänger	Transplantat	Überlebenszeit
1) 1964	DETTERLING et al. (Boston/USA)	Säugling	Mütterliches Ileumsegment	12 Stunden
2) 1964	DETTERLING et al.	Kind	Kadavertransplantat	Einige Tage
3) 1967	LILLEHEI et al. (Minneapolis/USA)	46-jährige Frau	Kadavertransplantat, ganzer Dünndarm und rechtes Colon	12 Stunden
4) 1968	OKUMURA (Brasilien)	....	Kadavertransplantat, 170 cm Ileum	6 Tage
5) 1969	OLIVIER et al. (Paris/Frankreich)	35-jährige Frau	Kadavertransplantat, ganzer Dünndarm und rechtes Colon	26 Tage
6) 1969	ALICAN et al. (Jackson, Miss./USA)	8-jähriger Knabe	Mütterliches Ileumsegment, 90 cm	7 Tage
7) 1971	FORTNER et al. (New York/USA)	37-jährige Frau	Verwandter lebender Spender (Schwester), Ileumsegment 170 cm	79 Tage

---

nach STAUFFER, U.G. (47)

2) Operationstechnik

In der Literatur sind viele verschiedene Operationen für Dünndarmtransplantationen beschrieben. Als Versuchstiere dienten am häufigsten Hunde und Schweine, in letzter Zeit auch Ratten. Die Wahl des Operationsverfahrens und der Versuchstiere wurde im allgemeinen von dem untersuchten Problem abhängig gemacht.

LILLEHEI et al. (30) beschrieben die orthotope Transplantation an Hunden. Diese Technik wurde auch von anderen Teams übernommen und nach Bedarf modifiziert (54).
HOLMES et al. (24) und STAMFORD et al. (46) stellten die Gefäßanastomosen an die Vena und Arteria iliaca externa durch End-zu-Seit-Anastomosen her und führten die Darmenden als Enterostomien an die Bauchdecke aus.
COHEN et al. (8), EYAL et al. (14) und HARDY et al. (19) transplantierten Jejunumschlingen an den Hals von Hunden und stellten die Gefäßversorgung durch End-zu-End-Anastomosen an die Arteria carotis interna und die Vena jugularis externa sicher. Die Darmenden führten sie ebenfalls als Enterostomien aus. Dieses operative Vorgehen eignet sich besonders für Resorptionsuntersuchungen.
STAUFFER et al. (50) führten bei ihren Versuchen an Schweinen eine einseitige Nephrektomie durch und anastomosierten die Darmgefäße End-zu-End an die Nierenvene und -arterie.

Bei Ratten als Versuchstier läßt sich die orthotope Transplantation nicht durchführen, da die Lumina der Arteria mesenterica superior und der Vena portae zu klein sind für End-zu-End-Anastomosen. Hier wird im allgemeinen der Gefäßanschluß an die Vena cava inferior und Aorta

abdominalis hergestellt unter Belassung eines Stückes der Aorta an der Arteria mes. sup. des Transplantats (40, 53). Die Ratte wird besonders bei immunologischen Untersuchungen als Versuchstier favorisiert, da von dieser Spezies immunologisch definierte Inzuchtstämme existieren. THIEDE et al. (53) beschrieben bei ihren Versuchen an Ratten verschiedene Arten der Darmanastomosierung, wie Ausführung beider Darmenden als Enterostomata, Duodenostoma mit innerer Anastomose, die Bypass-Technik mit blindem Verschluß des Duodenums und jejunojejunaler Anastomose sowie den Totalersatz des Dünndarms.

3) Perfusion und Ischämie

Jede Transplantation bedingt eine mehr oder weniger lange Ischämiezeit. Wie groß die Ischämietoleranz des Darmes ist und durch welche Maßnahmen sie sich verlängern läßt, wurde an Hand von vielen tierexperimentellen Untersuchungen, hauptsächlich an Hunden, zu bestimmen versucht.

Die ersten Ergebnisse veröffentlichten LILLEHEI et al. (30) 1959. Sie bestimmten in vitro und in vivo die vom Darm tolerierte Ischämiezeit ohne Perfusion. In vivo klemmten sie die Dünndarmgefäße und ihre Kollateralen für bestimmte Zeiten ab und beurteilten an Hand des Verhaltens bestimmter Plasmawerte (Plasmavolumen, Hämatokrit, Plasmahämoglobin) und des makroskopischen sowie mikroskopischen Bildes den Zustand des Darmes. Außerdem führten sie Autotransplantationen durch, bei denen sie den Darm nach verschieden langen Zeitintervallen wieder reimplantierten. Sie stellten fest, daß

der Darm, wenn er auf Raumtemperatur abgekühlt wird, eine Ischämiezeit von 2 Stunden überlebt. Wird er bis auf 5° C abgekühlt, so ist er nach 5 Stunden noch vital und die Reimplantation erfolgreich. In den Hypothermieversuchen überlebten die Tiere jedoch meist nicht länger als 3 - 7 Tage. Die Todesursache war fast immer eine Pneumonie. Der Darm war bei der Autopsie jedesmal unauffällig. Die Plasmaparameter erlaubten eine recht gute Beurteilung des Zustandes des Darms. Es erwies sich, daß das Ausmaß des Plasmaverlustes und des Hämatokritanstieges direkt proportional zur Ischämieschwere oder zur Zeit der vollkommenen oder teilweisen Kreislaufunterbrechung war. Die Plasmahämoglobinwerte stiegen ausnahmslos bei Tieren an, die bald darauf an den Folgen eines gangränös gewordenen Darmes starben, während die Werte bei Tieren, die sich erholten, nur mäßig in den ersten 8 Stunden nach der Restitution der Durchblutung anstiegen und dann am folgenden Tag wieder den Normalwert erreichten. Die veränderten Plasmawerte wiesen auf eine schwere Schädigung der Mukosa und auf das Vorhandensein von Blut im Darmlumen hin, wo es hämolysiert wurde und dann durch die nekrotische Mukosa wieder in den Kreislauf reabsorbiert wurde, ohne Zweifel mit anderen toxischen Substanzen, die von der Mukosanekrose herstammten.

SABUROVA et al. (44) untersuchten die biochemischen Vorgänge in isolierten Dünndarmsegmenten, die bei Temperaturen von 18 - 20° C verschieden langer Ischämie, durch Abklemmen der Mesenterialgefäße, ausgesetzt wurden. Es wurden die Konzentrationen von Laktat, ATP, ADP, AMP und Glykogen in der Mukosa vor und nach der Wiederherstellung der Durchblutung gemessen. Durch die Ischämie kam es in der Dünndarmmukosa zu einer fortschreitenden Abnahme

der Glykogen-, ATP- und ADP-Bestände bis zu ihrem vollständigen Verschwinden. Ein Anstieg der Laktat- und AMP-Konzentrationen wurde bis zu einer Ischämiezeit von 2 Stunden beobachtet, danach stieg die Laktatkonzentration nur noch langsam an, die AMP-Konzentration begann zu fallen.

Es konnten drei Stadien des Energiemetabolismus während der Ischämie differenziert werden:

1. Intensiver Verbrauch von vorhandenem ATP, verbunden mit intensiver glykolytischer Regeneration von ATP. Die Integrität des Organs blieb erhalten.
2. Die intensive Nutzung des vorgebildeten ATP nahm ab, obwohl die hohe glykolytische Regeneration anhielt.
3. Letztlich nahm der Grad beider Vorgänge merklich ab.

Die Glukoseresorption war bei Ischämiezeiten bis zu 20 Minuten unbeeinflußt, nahm dann jedoch kontinuierlich ab, bis sie nach 2 Stunden weitgehend oder ganz zum Erliegen kam. Morphologische Untersuchungen am gleichen Modell zeigten, daß lokale Störungen der Hämodynamik, auf Grund des Zustandes des Gefäßsystems, eine wichtige Rolle spielen. Mit einer Zunahme der Ischämiedauer kam es zu Extravasaten entlang der großen Gefäße, die peripheren Arkaden waren spontan verschlossen und die Vasae rectae abgeschnitten. Wenn die Ischämie länger als 2 Stunden dauerte, so war die Darmwand praktisch nicht mehr durchblutet und somit von der Energieversorgung abgeschnitten. Die Schädigung des Darmes war nicht mehr reversibel.

Aus diesen Versuchen war zu ersehen, daß die Integrität des Organs während der Ischämie durch metabolische Veränderungen aufrechterhalten wird, daß jedoch nach Wiederherstellung der Durchblutung zirkulatorische und nervale Mechanismen eine große Rolle spielen. Die kritische Zeitspanne, nach der der Metabolismus zu entgleisen droht, wurde für die Dünndarmmukosa zwischen der 1.und 2. Stunde akuter Ischämie gefunden.

BUSSMANN et al. (5) machten im Gegensatz zu den oben dargestellten Untersuchungen die Entdeckung, daß es nach der Transplantation in dem entsprechenden Dünndarmsegment zu einer starken Gefäßerweiterung kam. Die dadurch hervorgerufene Blutströmungsverlangsamung führte zu einer akuten Durchblutungsstörung und in manchen Fällen zu einer ausgedehnten Thrombosierung. Ähnliche Beobachtungen machten auch BALLINGER et al. (3). Sie führten dieses Phänomen auf das Zusammenwirken von Ischämie und Denervation zurück.

AUSTEN et al. (2) untersuchten den Einfluß einer pulsierenden Perfusion auf das Überleben von Dünndarmtransplantaten. Sie perfundierten 150 cm lange Dünndarmsegmente von Hunden bei 37° C mit oxygeniertem Vollblut. Der Perfusionsdruck wurde bei 140 - 160 mm Hg gehalten. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen pulsierender und nichtpulsierender Perfusion gefunden. Bei der nichtpulsierenden Perfusion war der Blutfluß von initial 90 ml/min nach 6 Stunden auf 5 - 20 ml/min zurückgegangen. Nach 3 Stunden traten bereits Blutungen in das Lumen und in das Mesenterium auf, nach 4 Stunden sah man keine peristaltischen Wellen mehr und der Darm war merklich

zyanotisch. Nach 6 Stunden war er ödematös und die Zyanose nahm zu. Der pO_2 und der pH fielen stark ab, der pCO_2 und der Laktatspiegel stiegen an. Während der gesamten Zeit der pulsierenden Perfusion (bis zu 18 Stunden) zeigte sich keines der oben genannten Phänomene. Der Darm wies keine Zeichen einer Ischämie auf, es kam zu keinen Blutungen, und die gesamte Zeit über konnten peristaltische Wellen beobachtet werden.

Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen von ALICAN et al. (1), die Allotransplantate des gesamten Dünndarms für 24 Stunden bei 9^{o} C mit homologem Serum pulsierend perfundierten. Der Darm zeigte makroskopisch ebenfalls keine Veränderungen und nach der Revaskularisierung war das Transplantat von normaler rosa Farbe. Es begann jedoch schon während der Darmnaht reichliche Mengen von Schleim zu produzieren und die Peristaltik war stark vermehrt. Die Empfänger starben alle innerhalb von wenigen Stunden an dem Verlust großer Mengen Flüssigkeit, Elektrolyte und Eiweiß. Dieses Phänomen scheint ein Hinweis auf eine unzulängliche Konservierung des Transplantats zu sein.

Dieselben Beobachtungen machten auch STAUFFER et al. (51), die Darmstücke von Hunden für 60 - 150 Minuten mit einer 4^{o} C kalten Lösung perfundierten. Die Tiere zeigten nach Wiederherstellung der Zirkulation ebenfalls eine vermehrte Peristaltik und Sekretion. Die Mukosa war während der folgenden zwei Tage ödematös und die Villi etwas abgeflacht und leicht verkürzt. Die intestinale Sekretion war während der ersten 24 Stunden erhöht. Nach dem 3. Tag waren die Biopsiepräparate jedoch wieder vollkommen normal.

EYAL et al. (14) zeigten, daß durch Hypothermie, hyperbare Oxygenation und Zusatz von Chlorpromazin zur Perfusionslösung die Ischämietoleranz des Dünndarms wesentlich vergrößert werden kann. So behandelte Darmstücke konnten nach 48 Stunden noch transplantiert werden und die nur oberflächlichen Mukosaschäden waren innerhalb von 2 - 3 Tagen verschwunden. Bei diesen Versuchen wurden die Darmgefäße nur zu Beginn mit etwa 200 ml Perfusionslösung durchspült, um alles Blut zu entfernen; dann wurde der Darm in 2 Liter Perfusionslösung bei 2 - 4° C gelagert, der O_2-Druck auf 7,9 atm erhöht und der Lösung 12,5 mg Chlorpromazin zugesetzt. So konnte der Darm über 48 Stunden konserviert werden, ohne daß irreversible Schäden auftraten.

Die Untersuchungen ergaben auch, daß allein durch das Abkühlen des Darms auf 2 - 4° C die metabolischen Bedürfnisse auf weniger als 5 % des Normalen reduziert werden und daß sowohl die Hypothermie als auch Chlorpromazin die Toxizität von hyperbarem Sauerstoff für das Gewebe herabsetzen. Die bisherigen Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Wirkung von Chlorpromazin auf einem protektiven Einfluß auf zellulärer Ebene beruht, was auch bei der Behandlung verschiedener Schockformen beobachtet wurde.

WINDMÜLLER et al. (59) beobachteten 1970, daß bei der Perfusion von Rattendünndarm mit heparinisiertem Vollblut sich Hypersekretion, Hypermotilität, Hyperämie und ein niedriger Gefäßwiderstand entwickelten. Kam das Blut von einer zweiten, ebenfalls narkotisierten Ratte, so wurden diese Veränderungen, außer dem niedrigen Gefäßwiderstand, nicht beobachtet. Auch der Zusatz von

Propranolol, Pentobarbital, Äther oder Atropin ließen die Hypersekretion, Hypermotilität und Hyperämie bei Verwendung von Vollblut verschwinden. Durch den Zusatz von Noradrenalin wurde auch der niedere Gefäßwiderstand normalisiert. Die Lösungen enthielten auch immer Dexamethason. Ohne Zusatz von Dexamethason stieg die benötigte Infusionsrate von Noradrenalin, um einen normalen Blutdruck aufrechtzuerhalten, innerhalb von 30 - 90 Minuten von 0,2 auf 1,8 µg/ml an und es entwickelten sich Bereiche, in denen es zu einer Hyperämie kam, an anderen Stellen wurde der Darm durch eine übermäßige Vasokonstriktion blaß. Durch den Zusatz von Noradrenalin und Dexamethason entwickelten sich keine Epithelnekrosen. Um den Gefäßwiderstand konstant zu halten, war während einer fünfstündigen Perfusion eine fast gleichbleibende Noradrenalin-Infusionsmenge notwendig.

TOLEDO-PEREYRA et al. (54) versuchten die Überlebenszeit von Dünndarmtransplantaten durch eine Kombination von ALG und membranstabilisierenden Substanzen (Chlorpromazin und Solumedrol), die dem Perfusat zugegeben wurden, zu verlängern. Die Perfusion wurde mit einem modifizierten Perfusionssystem nach MOBERG et al. (39) über 6 Stunden durchgeführt. In der Folgezeit wurden die Tiere mit Azathioprin behandelt und dadurch die Überlebenszeit von 12 Tagen auf durchschnittlich 23 Tage fast verdoppelt.

LEHR (29) berichtete über die erfolgreiche Konservierung von Dünndarmtransplantaten bei Hunden mittels der Gefriertechnik unter Verwendung von flüssigem Stickstoff (-196^{o} C) bis zu drei Wochen. In dieser Zeit wurden die Hunde parenteral ernährt. Einige der Hunde überlebten die anschließende Reimplantation des Darms, einer davon sogar zwei Jahre.

4) Durchtrennung der Lymphgefäße

Bei jeder Transplantation werden die Lymphgefäße vollständig durchtrennt. Da die Fettresorption jedoch fast ausschließlich von einem funktionstüchtigen Lymphgefäßsystem abhängt, war es von Anfang an von Interesse, inwieweit es zu einer Regeneration der Lymphgefäße kommt.

Die meisten Untersuchungen wurden an Autotransplantaten gemacht, und im großen und ganzen kamen alle Untersucher (1, 3, 17, 26, 32, 46) zu dem selben Ergebnis. Nach der Autotransplantation zeigten die Versuchstiere regelmäßig während der ersten zwei Wochen p. o. Durchfälle, mit Beimengungen großer Mengen von Fett. Schon während der zweiten Woche oder im Laufe der dritten Woche normalisierten sich die Stühle zunehmend und erschienen danach in jeder Hinsicht normal.

Wie Untersuchungen von GOOTT et al. (17) gezeigt haben, kommt es nach zwei Wochen zu einem Wachstum der Lymphgefäße über die Resektionslinie. Nach einem Monat war die Regeneration so weit fortgeschritten, daß die Tiere ihr präoperatives Gewicht wiedererlangten. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch KOCANDRLE et al. (26). Sie führten am 10. Tag p.o. Lymphographien durch und sahen im Transplantat eine Vergrößerung der Lymphknoten und merklich ausgeweitete Lymphgefäße, die an der Nahtlinie abbrachen. Die ersten lymphographischen Zeichen der Regeneration konnten sie am 20. Tag p.o. beobachten. Auch bei ihren Untersuchungen war die Regeneration nach vier Wochen abgeschlossen.

So einheitlich die Ergebnisse bei Autotransplantationen sind, so unklar und widersprüchlich sind die Aussagen zur Zeit noch bei Allotransplantaten. KOCANDRLE et al. (26) konnten nach Homotransplantationen bis zum Tod der Tiere etwa am 10. Tag p.o. noch keine Zeichen der Regeneration finden. Auch STAMFORD et al. (46) konnten bei ihren Untersuchungen bis zur Abstoßung der Transplantate nach 5 - 9 Tagen keine Hinweise auf eine Regeneration finden.

Desgleichen hatten auch OLIVIER et al. (41) nach einer Dünndarmtransplantation bei einem 35-jährigen Mann noch keine Regeneration der Lymphgefäße beobachtet, als dieser nach 26 Tagen starb. Sie fanden flächenhafte Ödeme, verbunden mit beträchtlichen Lymphangiektasien, und warfen die Frage auf, ob eine Abwesenheit der lymphangitischen Regeneration oder auch nur ihre Verzögerung nicht durch die Entwicklung einer sekundären Sklerose der Ödeme bei einer längeren Überlebenszeit die Zukunft des Transplantats gefährden könnte.

Auch MACH et al. (36) halten nach ihren Versuchen an Hunden eine spontane Ausbildung von Lymphverbindungen für eher fragwürdig. Sie konnten nur bei einem Hund, der ein Dünndarmallotransplantat erhalten hatte, nach 150 Tagen eindeutig eine Regeneration der Lymphbahnen nachweisen. Wurde jedoch zwischen dem Transplantat und einem iliakalen Lymphknoten des Empfängertiers eine Anastomose hergestellt, so kam es in der Mehrzahl der Fälle zu einem Lymphabfluß aus dem Transplantat. Dieser Konnte im allgemeinen bis zum 21. Tag p.o. nachgewiesen werden.

Als einziges Team konnten bisher FORTNER et al. (16) eine Regeneration der Lymphgefäße nach einer Allotransplantation am Menschen nachweisen. Sie sahen beim Tod des Patienten nach 76 Tagen eine teilweise Regeneration der Lymphgefäße.

5) Denervation

Wie die Lymphgefäße, so werden durch die Transplantation auch alle Nerven, die zu oder vom Darm weg führen, durchtrennt. Dadurch ist eine zentrale Koordination des Verdauungstraktes auf nervalem Wege nicht mehr möglich. LILLEHEI et al. (32) fanden bei ihren Untersuchungen keine Anzeichen einer spontanen nervösen Regeneration, konnten bei Bariumuntersuchungen Wochen und Monate nach der Transplantation jedoch auch keine Zeichen einer verminderten Motilität oder sonstige Anzeichen einer Fehlfunktion finden. Ebenso zeigten Biopsien, die zu diesen Zeitpunkten gemacht wurden, eine normale Histologie.

Demgegenüber stellten BALLINGER et al. (3) im gleichen Jahr bei Versuchen, in denen sie speziell die Auswirkungen der Denervation untersuchten, einige Veränderungen fest, die sie auf die Denervation zurückführen konnten. Bei den Versuchen verglichen sie Autotransplantationen mit Operationen, bei denen sie nur eine Denervation und Unterbrechung der Lymphgefäße durchgeführt hatten. Außerdem untersuchten sie noch die Auswirkungen der Ischämie ohne Denervation, indem sie bei Versuchstieren die Mesenterialgefäße für 45 Minuten unterbanden. Sie stellten fest, daß die Veränderungen nach Autotransplantation und Denervation weitgehend gleich waren und über Monate zu einer Beeinträchtigung der Darmfunktion führten. Alle anderen Faktoren, wie Ischämie, Operationstrauma und die Durchtrennung der Lymphgefäße, hatten nur relativ kurzdauernde Störungen der Darmfunktion zur Folge.

So beobachteten sie nach Autotransplantationen sowie isolierter Denervation durch Präparation des Gefäßstieles

sofort post operationem einen Gewichtsverlust der Tiere von 20 - 25 %, schwere wässrige Diarrhoen, die keine festen Elemente enthielten und denen während der ersten Woche dunkles Blut beigemengt war. Röntgenuntersuchungen am 11. Tag p.o. zeigten vermehrt ausgezogene Darmschlingen mit Pfützenbildung und Segmentation. Einige Schlingen erschienen erweitert, andere verengt und fadenförmig. Dieses Bild wurde bei allen Tieren für mindestens sechs Monate gefunden, es kam jedoch langsam zu einer Rückkehr zum Normalbild. Normale Röntgenbefunde wurden 8 und mehr Monate nach der Autotransplantation gefunden. Nach alleiniger Denervation dauerte der oben beschriebene Zustand nur 4 - 5 Monate.

Histologisch wurde bei allen Tieren ein Verlust der normalen Darmmukosa gefunden. Zuerst kam es zu einem weitgehenden Verlust der Villi, die verbliebenen Villi waren abgeflacht. Nach 5 Wochen waren die Villi regeneriert, blieben jedoch dicker und kürzer als beim Normaldram..

BUSSMANNet al. (5) konnten in ihren Versuchen zeigen, daß es allein durch die Denervation zu einer starken Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstandes kommt, was wiederum die Entstehung von Thrombosen im Transplantat begünstigte, da damit eine starke Strömungsverlangsamung einherging.

Untersuchungen von RUIZ et al. (43) sowie TOLEDO-PEREYRA et al. (54) machen es wahrscheinlich, daß die herabgesetzte Resorptionsfähigkeit während der ersten Wochen nach Transplantation mit eine Folge der Denervation ist.

COULIC et al. (10) untersuchten die Folgen verschiedener Operationen für das Transplantat und den Empfänger. Sie

fanden dabei, daß alle biochemischen und pathophysiologischen Vorgänge, die eine Operation begleiten, einen negativen Einfluß auf das Ergebnis haben, die meisten Veränderungen jedoch nur von kurzer Dauer sind. Zu lang anhaltenden Veränderungen führt nur die Denervation, durch die es zu einer autonomen Funktion des Darmes kommt, was eine Desintegration der Verdauungsfunktionen zur Folge hat. Sie konnten, ebenso wie auch MAXIMENKOVA et al. (37), durch eine Rekonstruktion der Nerven und Lymphgefäße eine merkliche Verbesserung der Ergebnisse erreichen. Die Operationstechnik wird in der Arbeit leider nicht beschrieben. MAXIMENKOVA et al. fanden bereits 3 - 4 Wochen p.o. erste Zeichen einer Restitution, die nach 12 - 15 Monaten abgeschlossen war. Ohne Reinnervation war sie nach fünf Jahren noch unvollständig. Als Folgerung schließen beide Autoren daraus, daß es angebracht erscheint, eine möglichst anatomische Rekonstruktion zu versuchen.

Verschiedene Untersucher (19, 28, 59) stellten am isolierten und transplantierten Darm eine gesteigerte Motilität fest. WINDMUELLER et al. (59) entdeckten die Fähigkeit von Noradrenalin, die Motilität, Sekretion und den Blutfluß am isolierten Darm zu regulieren, was ihrer Meinung nach darauf hinweist, daß diese Funktionen beim gesunden Tier unter zentraler, sympathikoneuraler Kontrolle stehen. Anatomische, physiologische und pharmakologische Untersuchungen lassen vermuten, daß die adrenerge Innervation des Darms mindestens zwei Funktionen hat: Zum einen die vasomotorische Regulation der glatten Gefäßmuskulatur, zum anderen die Regulation der intrinsic Acetylcholin-Freisetzung über Nerven, die in der Umgebung parasympathischer Ganglien der intramuralen Plexus enden. Entsprechend dieser Auffassung sind die Hypersekretion

und die Hypermotilität, die am isolierten Darm beobachtet wurden, Folgen der überschießenden ACh-Mengen, die durch die fehlende adrenerge Regulation freigesetzt werden. Dies erklärt auch die sogenannte paralytische Sekretion, wie sie nach der Durchtrennung der Nerven, die zu einem Darmabschnitt führen, gefunden wird. Dabei kommt es auch zu Hypermotilität und Vasodilatation als zusätzliche Erscheinungen. Auch hier führen Substanzen wie Atropin und Anästhetika zu einer Besserung der Symptome.

Elektromyographische Untersuchungen, die von BUSSMANN et al. (4) an Hunden durchgeführt wurden, ergaben, daß es nach der Transplantation zu einer Verlangsamung der peristaltischen Wellen kam, ebenso hatte nach 14 Tagen die Amplitude der langsamen Wellen nur noch etwa die Hälfte des Ausgangswertes. Sie interpretieren diese Ergebnisse in der Weise, daß es durch die Transplantation zu einem Wegfall des Einflusses eines hypothetischen, oralwärts gelegenen Pacemaker-Zentrums (nach der Gradienttheorie von ALVAREZ und MAHONEY) kommt und dadurch die Frequenz der peristaltischen Wellen absinkt. Die Abnahme der Potentialdifferenz führen sie auf sekundäre Darmwandveränderungen zurück. Dazu zählen sie die Blutströmungsverlangsamung und als Folge davon disseminierte Nekrosen, die zu einer Vernarbung der Darmwand führen. Veränderungen in den Zellen des Auerbach'schen Plexus konnten sie nicht nachweisen.

6) Resorptionsuntersuchungen und Enzymtests

Die Hauptaufgabe des Darms ist die Resorption von Nährstoffen. Es ist deshalb von besonderem Interesse, wie sich die Resorptionsfähigkeit nach einer Transplantation verhält. Dabei muß man zwischen der Zucker- und Aminosäurenresorption auf der einen Seite und der Fettresorption auf der anderen Seite unterscheiden, da die Fettresorption von einem funktionsfähigen Lymphsystem abhängig ist, welches in den ersten Wochen nach der Transplantation nicht vorhanden ist.

Besonderes Interesse zogen die Dünndarmallotransplantate auf sich, da aus ihrem Verhalten am ehesten auf die klinische Situation geschlossen werden kann. Viele Untersucher versuchten anhand von Resorptionsuntersuchungen verläßliche Verfahren zu entwickeln, die eine Aussage über den Zustand des Transplantats erlauben, da laufende Schleimhautbiopsien in der Klinik für den Patienten zu belastend erscheinen.

MACH et al. (35) untersuchten die Glukoseresorption bei Hunden an Auto- und Allotransplantaten. Als Kontrollgruppe dienten aus der Darmkontinuität ausgeschlossene, subkutan implantierte Darmschlingen, sogenannte Thiry-Fisteln. Sie fanden, daß aus den Thiry-Fisteln bereits eine Stunde nach der Operation zwischen 68 und 100 % der Glukose resorbiert wurden. Nach 24 Stunden hatte sich die Resorption auf einen Wert von durchschnittlich 95 % eingespielt. Bei Allotransplantaten wurde direkt postoperativ keine Resorption gefunden, 24 Stunden später betrug sie 67 % und am dritten Tag p.o. war sie auf durchschnittlich 90 % angestiegen. Nach dieser Zeit

zeigte eine Abnahme der Absorptionsleistung den Beginn der Abstoßung an. In drei Fällen wurde eine immunsuppressive Therapie eingeleitet, wonach sich die Glukoseabsorption wieder normalisierte. Gesunde Transplantate zeigten die gleiche Glukoseabsorptionskapazität wie der normale Darm.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch COHEN et al. (8), die ihre Resorptionsuntersuchungen an zervikalen Jejunoauto- und Allotransplantaten bei Hunden durchführten. Sie schlugen den Glukoseabsorptionstest als Möglichkeit zur Überwachung von Allotransplantaten des Dünndarms vor, wobei jedoch ein Absinken der Resorption im allgemeinen erst einen Tag nach dem Auftreten von frühen Zeichen der Abstoßung im histologischen Präparat beobachtet wurde. Auch HARDY et al. (18, 20) empfehlen diesen Test zur Überwachung der Transplantate, wobei sie durch die Erstellung von Absorptionskurven den Zeitpunkt der beginnenden Abstoßung noch genauer vorhersagen konnten, da sich bereits recht früh ein Abflachen der Kurven zeigte. Sie erklären die Abnahme der Resorption damit, daß die Glukose in den apikalen Mukosazellen der Villi aufgenommen wird und es durch die Abstoßung zu einer langsamen Reduktion funktionstüchtiger Villi kommt.

Anderer Ansicht sind HOLMES et al. (23), die bei den von ihnen durchgeführten Absorptionstests lang keine Änderung der Glukoseplasmaspiegel fanden, jedoch eine Erhöhung der Glukosekonzentration im Lumen der transplantierten Darmschlinge feststellten. Dies kam ihrer Meinung nach daher, daß die Konzentration der Testlösung an Glukose niedriger

war als der normale Plasmaspiegel, was mit einer zunehmenden Schädigung der Mukosa zu einer freien Diffusion von Glukose zwischen dem Darmlumen und dem Blut führte. Nach ihrer Ansicht ist der verläßlichste Test nach wie vor die Überwachung der Transplantate anhand von laufenden Schleimhautbiopsien.

CERF et al. (7), die bei Autotransplantaten an Schweinen die Xyloseabsorption untersuchten, stellten bis zum 7. Tag p.o. bei einigen Tieren eine verminderte Fähigkeit fest, Xylose zu resorbieren. Am 15. Tag p.o. hatten die Tiere normale Werte. Sie fanden, daß das sehr frühe Erscheinen der maximalen Xylose-Plasmakonzentration ein Zeichen für eine schwere Schädigung der Darmmukosa darstellte.

RUIZ et al. (43) zeigten anhand von Xylosetests den gegensinnigen Effekt von Absorptionsfähigkeit und Immunsuppression. Sie beobachteten bei gesunden Tieren, die eine Behandlung mit Azathioprin und Prednison erhielten, einen Abfall der Xyloseabsorption um 25 %. Bei Tieren mit Dünndarmallotransplantaten betrug der Abfall nach Beginn der immunsuppressiven Behandlung sogar 60 %.

TOLEDO-PEREYRA et al. (56) verglichen die Absorptionsfähigkeit von perfundierten und frischen Allotransplantaten und beobachteten keinen Unterschied.

Das Verhalten der Aminosäurenabsorption untersuchten LEAPMAN et al. (28) an subkutanen Dünndarmallotransplantaten von Rattenföten. Es wurde die Absorption von radioaktiv markiertem Glycin und α-Aminobuttersäure gemessen. Für Glycin fanden sie eine allerdings statistisch nicht

signifikant verminderte Absorption, α-Aminobuttersäure wurde von den Transplantaten überhaupt nicht resorbiert, der Normaldarm zeigte eine Resorption.,

Von TOLEDO-PEREYRA et al. (56) wurde die Absorption einiger Vitamine nach der Transplantation untersucht. Dabei fanden sie für Vitamin B_{12} keine Verminderung, Vitamin A wurde in den ersten Wochen nach der Transplantation vermindert absorbiert.

Bei der Resorption von Fettsäuren muß zwischen kurz- und langkettigen Fettsäuren unterschieden werden. Kurzkettige Fettsäuren bis zu 6 C-Atomen sind gut wasserlöslich und können somit direkt resorbiert werden. Längerkettige Fettsäuren bis zu 12 C-Atomen sind zwar schon recht schlecht wasserlöslich, werden jedoch ebenfalls noch zu einem relativ hohen Prozentsatz direkt resorbiert. Erst die Fettsäuren mit noch mehr C-Atomen sind auf ein funktionsfähiges Lymphsystem angewiesen.

HARDY et al. (18) verglichen die Absorption von radioaktiv markierter Öl- und Laurinsäure an Auto- und Allotransplantaten. Als Kontrollgruppe dienten Hunde, bei denen eine Thiry-Fistel angelegt worden war. Postoperativ wurde in der Kontrollgruppe und in den Autotransplantaten Laurinsäure schnell absorbiert, bei der Kontrollgruppe war auch eine Ölsäureabsorption meßbar. Bei den Autotransplantaten setzte die Absorption der Ölsäure zwischen dem 16. und 35. Tag p.o. ein. Diese Verzögerung scheint mit der Regeneration der Lymphgefäße zusammenzuhängen, was auch in Lymphographien und histologischen Untersuchungen nachgewiesen wurde. Bei den Allotransplantaten waren die funktionellen Ergebnisse eng mit dem

makroskopischen Bild korreliert. Bei drei Allotransplantaten, die mit Azathioprin, Prednison und ALG behandelt worden waren, konnte am 30. Tag p.o. eine Absorption von Ölsäure nachgewiesen werden, wenn auch signifikant geringer als bei den Autotransplantaten. Laurinsäure wurde bei allen Transplantaten gleich gut absorbiert. Bei den Allotransplantaten nahm die Laurinsäureabsorption 2 - 3 Tage vor der histologischen Abstoßung ab und kam dann ganz zum Erliegen.

STAMFORD et al. (46) machten bei ihren Untersuchungen ähnliche Beobachtungen. Die Veränderungen in der Laurinsäureabsorption korrelierten bei Allotransplantaten eng mit dem histologischen Bild der intestinalen Mukosa während dem Fortschreiten der Abstoßung. Die allmähliche Abnahme der Absorptionsspitze für Laurinsäure, wenn keine immunsuppressive Therapie durchgeführt wurde, erwies sich als hoch signifikant. Sie schlugen diesen Test als verläßliches Mittel für die tägliche Beurteilung von Dünndarmtransplantaten in der Klinik vor.

BALLINGER et al. (3) fanden nach Autotransplantationen an Hunden postoperativ einen starken Abfall der Fettresorption, die sich erst zwei Monate nach der Transplantation wieder besserte und nach 5 - 8 Monaten ihren Normalwert wieder erreicht hatte. Sie führten diese Verzögerung hauptsächlich nicht auf das Fehlen eines funktionstüchtigen Lymphsystems zurück, sondern auf die Denervation.

Die Untersuchungen über Enzymaktivitäten in der Darmmukosa zeigen bisher noch ein recht uneinheitliches Bild. Sie beschränken sich bei allen Untersuchern auf die

Disaccharidaseaktivitäten in der Mukosa.

So fanden HOLMES et al. (23) bei Jejunoallotransplantaten an Hunden eine Abnahme der Aktivität aller Enzyme, die gemessen wurden, mit Fortschreiten der Abstoßung. Es wurden die Saccharase-, Maltase- und Laktaseaktivität untersucht. Bei der Laktase war die Abnahme der Aktivität am konstantesten, bei den anderen Enzymen gab es große Unterschiede zwischen den Proben und teilweise waren die Werte unzuverlässig. Sie stellten jedoch fest, daß die Disaccharidaseessays weniger empfindlich waren als die morphologische Überwachung der Transplantate.

LEAPMAN et al. (28) fanden bei ihren Untersuchungen an subkutan implantiertem Darm von Rattenföten drei Wochen nach der Operation eine etwas erhöhte Laktaseaktivität im Vergleich mit den Kontrolltieren.

CERF et al. (7) sahen an den ersten Tagen nach der Transplantation ein buntes Bild der Disaccharidaseaktivitäten, die eine Systematisierung vor dem 7. Tag p.o. unmöglich machte. Danach schienen sich die Aktivitäten auf einem Spiegel von etwa 60 % des Ausgangswertes zu stabilisieren, außer der Laktase, die auch am 15. Tag p.o. noch eine sehr geringe Aktivität hatte.

7) Immunologie

Bei der Besprechung der immunologischen Geschehnisse nach einer Dünndarmtransplantation muß man, wie schon LILLEHEI et al. (32) 1962 feststellten, zwischen der Transplantation des gesamten Dünndarms und nur kurzer Segmente unterscheiden. LILLEHEI et al. beobachteten an Hunden, die Allotransplantate des gesamten Dünndarms erhalten hatten, um den 6. Tag p.o. ein geblähtes Abdomen, obwohl die Tiere normal aßen und auch sonst keinen Anhalt für eine Verschlechterung ihres Zustandes boten. Sie starben meist zwei Tage später völlig überraschend, nachdem es innerhalb von Stunden zu einer jähen Verschlechterung ihres Zustandes gekommen war. Laborchemisch und histologisch hatten sich während der gesamten postoperativen Zeit keine Anzeichen einer Transplantatabstoßung gefunden. Entsprechende Hinweise konnte auch eine nachfolgende Autopsie nicht erbringen. Die einzigen Befunde, die erhoben werden konnten, waren eine sterile, klare Aszitesflüssigkeit und stark vergrößerte Mesenteriallymphknoten des Transplantats. Diese Beobachtungen machten das Vorliegen einer graft-versus-host(gvh)-Erkrankung wahrscheinlich, was auch durch das große immunologische Potential des Dünndarms mit seinen Peyerschen Plaques nicht zu überraschend war.

Ähnliche postoperative Verläufe hatten auch ALICAN et al. (1) bei ihren Versuchen mit Hunden. Sie dachten auch an das Vorliegen einer gvh-Erkrankung, die Histologie zeigte jedoch bei allen Tieren eine starke Rundzellinfiltration des gesamten Transplantats, obwohl auch sie die signifikante Vergrößerung der mesenterialen Lymphknoten fanden

und es zu keiner Abstoßung des Transplantats vor dem Tod der Tiere gekommen war.

MONCHIK et al. (40) untersuchten die immunologischen Vorgänge an Ratten. Sie verwendeten für ihre Versuche zwei verschiedene Inzuchtstämme, Lewis (L) und Brown Norway (BN) sowie deren F_1-Hybride (LxBN)F_1. Sie beobachteten eine gvh-Erkrankung nur bei der Transplantation von Dünndarm eines Tieres der Inzuchtstämme auf einen Empfänger der F_1-Hybride. Keine Abstoßung wurde gefunden, wenn die Spendertiere vor der Transplantation mit einer Ganzkörperdosis von 700 R bestrahlt worden waren. Bei der Transplantation zwischen den Inzuchtstämmen zeigte sich immer das Bild der Transplantatabstoßung.

COHEN et al. (9) untersuchten an Hunden den Einfluß von Röntgenstrahlen auf die immunologischen Vorgänge im Transplantat und die Passenger-Lymphozyten. Bei unbehandelten Allotransplantaten betrug die Überlebenszeit im Mittel 9 Tage und es zeigte sich bei der Autopsie kein Hinweis auf eine Abstoßung, so daß eine gvh-Erkrankung diskutiert wird. Wurden die Allotransplantate vor der Übertragung mit 150 rad bestrahlt, so überlebten die Tiere im Schnitt 9,2 Tage und es entwickelte sich das typische Bild der Transplantatabstoßung. Dies war die einzige Gruppe, in der sich eine zellvermittelte Immunität entwickelte. Bestrahlte man die Allotransplantate vor der Übertragung mit nur 50 rad, so betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 28 Tage und morphologisch wurde ein Bild gefunden, das zwischen der gvh-Erkrankung und der Transplantatabstoßung lag. Es wird deshalb vermutet, daß durch die Bestrahlung ein Gleichgewicht zwi-

schen der gvh-Reaktion und der Abstoßung erreicht wurde, was auch mit einer Verlängerung der Überlebenszeit einherging.

Ähnliche Beobachtungen machten auch TOLEDO-PEREYRA et al. (55), nachdem sie Allotransplantate von Hunden vor der Übertragung für 24 Stunden mit menschlichem Plasma perfundiert hatten. Dabei kam es wahrscheinlich zu einem Auswaschen von Passenger-Lymphozyten und einer Alteration der Antigenität der Transplantate. Sie erreichten Überlebenszeiten bis zu 67 Tagen, im Mittel 45 Tage.

RUIZ et al. (43) fanden bei Hundeallotransplantaten, die sie mit Immunsuppressiva behandelten, eine verminderte d-Xyloseabsorption, die jedoch für 5 Wochen auf einem konstanten Wert blieb und erst mit Einsetzen der Abstoßung sich langsam verschlechterte. Interessanterweise zeigten sich bei Hunden ohne Immunsuppression keine pathologischen Veränderungen, obwohl sie nur zwischen 1 und 4 Wochen überlebten. Es wurden keine Zeichen einer Organabstoßung gefunden. Es liegt auch hier wieder nahe, daß die Tiere an einer gvh-Erkrankung starben.

Transplantierte man nur kurze Dünndarmsegmente, so wurde von allen Untersuchern (15, 19, 21, 32, 42) das typische Bild der Transplantatabstoßung gefunden, sofern keine immunsuppressive Therapie durchgeführt wurde. Mit einer immunsuppressiven Therapie oder einer Transplantation unter genetisch verwandten Spendern und Empfängern konnte eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit erreicht werden.

HARDY et al. (19) stellten fest, daß eine Vorbehandlung von Spender und Empfänger mit Antilymphozytserum für 7 Tage keine Auswirkungen auf die Überlebenszeit der Transplantate hatte, außer daß bei der histologischen Untersuchung im Spenderorgan keine Lymphozyten gefunden wurden.

Bei Allotransplantaten an Schweinen verschiedener lymphozytärer Kompatibilität wiesen HAY et al. (21) den Einfluß des Verwandtschaftsgrades nach. Dabei stellten sie fest, daß sich Zeichen der Abstoßung bis zum dritten Monat p.o. zeigen können. Die Überlebenszeit wurde signifikant von dem Kompatibilitätsgrad beeinflußt. Drei Tiere lebten länger als sechs, neun und vierzehn Monate. Es wurde keine Immunsuppression durchgeführt.

III. EIGENE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

1) Material und Methode

a) Tiere

Die Versuche wurden mit Ratten durchgeführt. Es wurden männliche Tiere des Inzuchtstammes Sprague-Dawley verwendet. Die Tiere wogen zwischen 250 und 350 g.

b) Prä- und postoperative Versorgung

Vor der Operation wurden die Tiere in Käfigen zu 2 - 4 Tieren gehalten. Sie hatten freien Zugang zu Nahrung und Wasser. Als Nahrung erhielten sie Altromin Ratten-Mäuse-Labornahrung. Der Darm wurde präoperativ nicht sterilisiert. Zwölf Stunden vor der Operation wurde den Tieren die Nahrung entzogen, zu trinken hatten sie weiter nach Bedarf. Eine Stunde präoperativ wurden ihnen 50 USPE Heparinsulfat i.m. in die Oberschenkelmuskulatur injiziert.

Postoperativ wurden die Tiere zur besseren Beobachtung einzeln in Käfige gesetzt. Die ersten drei Tage p.o. erhielten sie kein Futter, hatten jedoch freien Zugang zum Wasser. In dieser Zeit wurden ihnen 2 x täglich, morgens und abends, 30 USPE Heparinsulfat i.m. gespritzt. Ebenso wurden die Tiere in der gesamten postoperativen Zeit zweimal täglich nachuntersucht. Je nach Gruppe wurden die Tiere nach unterschiedlichen Zeitintervallen erneut laparotomiert und die Transplantate beurteilt und entnommen.

Die Präparate wurden in Formalin 4 % für die histologische Untersuchung fixiert. Bei mehreren Tieren wurde 10 - 14 Tage nach der Operation eine Angiographie der Aorta abdominalis mit Darstellung der Anastomosen durchgeführt (Bild 8), bei einem Teil der Tiere wurde 3 Wochen nach der Transplantation ein Nachweis der Lymphgefäße vom Spenderorgan zum Empfängerorganismus durch Injektion von 0,1 ml Vitalblau in die Darmwand des Transplantates versucht.

c) Narkose

Sämtliche operativen Eingriffe wurden in Äthernarkose durchgeführt. Zur Basisnarkose wurden die Tiere bis zum Eintreten der Bewußtlosigkeit in ein Glasgefäß, in dem sich mit Äther getränkte Papierhandtücher befanden, gesetzt. Während der Operation wurde die Narkose aufrecht erhalten, indem den Tieren von Zeit zu Zeit ein großlumiges, mit Äthertupfern gefülltes Reagenzglas über die Nase gestülpt wurde.

Die Narkosetiefe konnte gut anhand der Atmung kontrolliert werden. Eine regelmäßige Atmung sprach für eine ausreichende Narkosetiefe, eine unregelmäßige Atmung für eine zu oberflächliche Narkose.

Die Tiere wurden auf dem Rücken, an den vier Extremitäten auf einem Korkbrett mit Nadeln fixiert.

d) Operationstechnik

Alle Operationen wurden mit mikrochirurgischem Instrumentarium vorgenommen (Bild 1). Die Präparation und Nähte wurden mit mikrochirurgischer Technik und Lupenbrille mit dreifacher Vergrößerung durchgeführt. Als Nahtmaterial fand für die Unterbindung 5-0 Mersilene, für die Gefäßnähte 7-0 Seide schwarz mit BV 1-Nadel, für die Darmnaht 6-0 Chromcatgut und für die Naht der Bauchwand 4-0 Prolene der Firma Ethicon Verwendung.

Das Abdomen des Spendertiers wurde durch einen Medianschnitt vom Xyphoid bis zur Symphyse eröffnet. Die Schnittränder wurden mit zwei Spateln retrahiert, so daß der Darm gut freilag und aus der Bauchhöhle nach rechts herausluxiert werden konnte. Während des Eingriffs wurde der Darm in Tupfer eingewickelt und mit physiologischer Kochsalzlösung feucht gehalten. Ein weiterer Spatel retrahierte die Leber und machte so die Porta hepatis zugänglich (Abbildung 1).

Nach Eröffnung des Retroperitoneums wurde die Pfortader freipräpariert. Alle zuführenden Äste, von der Porta hepatis bis zu den Dünndarmvenen, wurden unterbunden und durchtrennt. Besonders wichtig ist die Ligatur der Vena lienalis kurz vor der Einmündung in die Vena portae.

Anschließend wurde die Aorta freipräpariert und der Abgang der Arteria mesenterica superior dargestellt. Die Mesenterialarterie wurde bis zum Dünndarm freipräpariert und die abgehenden Gefäße wurden unterbunden. Aus der Aorta abgehende Gefäße, etwa 2 cm ober- und unterhalb des Abgangs der Arteria mes. sup., wurden ebenfalls ligiert und durchtrennt.

Danach wurde das für die Transplantation vorgesehene Darmstück oral und aboral mit einem Klip markiert. Die nicht zugehörigen Arkaden wurden unterbunden, so daß am Schluß das Transplantat nur noch an den Gefäßstielen der Arteria mes. sup. und der Vena portae hing. Der Darm wurde an den Klips durchtrennt und je nach Länge des Transplantats mit 10 - 20 ml 1 %-iger Neomycinsulfatlösung durchspült und eventuell noch vorhandener Darminhalt entfernt.

Die Aorta wurde distal des Abgangs der A. mes. sup. mit einem Gefäßklip abgeklemmt und distal davon die Perfusionsnadel in die Aorta abdominalis gelegt. Als Perfusionsnadel wurde eine Einmalkanüle Größe 14 verwendet, deren Spitze abgebrochen und das Ende rund gefeilt worden war, so daß das Gefäß durch die liegende Nadel nicht verletzt werden konnte. Die Perfusionsnadel wurde durch eine Ligatur fixiert. Danach wurde um die Aorta oberhalb des Abgangs der A. mes. sup. eine Ligatur gelegt, diese jedoch erst nach Beginn der Perfusion geknüpft. Der Flüssigkeitsstrom in dem zur Transplantation vorgesehenen Darmstück kam so nicht zum Stehen und die Entstehung von Thrombosen wurde vermieden. Zur Perfusion wurde eine 0,9 %-ige Kochsalzlösung verwendet, der 10 000 USPE Heparinsulfat/l zugesetzt waren.

Nach der Unterbindung der Aorta oberhalb der A. mes. sup. wurde zuerst die Vena portae möglichst nahe an der Porta hepatis durchtrennt, dann die Aorta unterhalb der Perfusionskanüle und oberhalb der Unterbindung. Das nun an der Perfusionskanüle hängende Transplantat (Bild 2) wurde entnommen und in eine auf 4° C eisgekühlte Kochsalzlösung gegeben, die 500 mg Neomycinsulfat/l enthielt.

Abbildung 1:

Operationssitus nach Herausluxieren des Darms und Präparation des Retroperitonealraumes:

1	Vena cava	6	V.und A.renalis dextra
2	Aorta abdominalis	7.	V.und A.renalis sinistra
3	Arteria mes. sup.	8	Dünndarm
4	Vena portae	9	Leber
5	Vena lienalis	10	rechte Niere

Als zweiter Schritt wurde das Empfängertier narkotisiert und das Abdomen vom Xyphoid bis zur Symphyse eröffnet. Der Darm wurde zur rechten Seite aus der Bauchhöhle herausluxiert, nachdem die Schnittränder mit zwei Spateln retrahiert worden waren. Der Darm wurde in feuchte Tupfer gewickelt, die von Zeit zu Zeit angefeuchtet wurden. Das Retroperitoneum wurde im Bereich der Vena cava inferior, unterhalb der Einmündung der Vena renalis dextra eröffnet. Die Vena cava inferior wurde in diesem Bereich mobilisiert. Es war in diesem Bereich nicht nötig, Gefäße zu unterbinden, da ein genügend langes Stück frei von zuführenden Venen ist (Abbildung 1, Bild 3).

Die Aorta abdominalis wurde unterhalb der Arteria renalis sinistra auf etwa 2 cm von der Vena cava abpräpariert. Es mußte dabei besonders auf unter der Aorta kreuzende Venen achtgegeben werden, da diese sehr zart sind und daher leicht verletzt werden konnten. Die Abpräparation der Vena cava inferior von der Aorta mußte sehr vorsichtig erfolgen, da beide Gefäße in diesem Bereich von einer gemeinsamen bindegewebigen Hülle umgeben sind (Abbildung 1). Damit waren die Stellen für die Gefäßanschlüsse vorbereitet und das Transplantat konnte aus der Kühlflüssigkeit genommen werden.

Die Perfusionsnadel wurde aus der Aorta entfernt und das Gefäß auf einen etwa 2 mm langen Stumpf unterhalb der Arteria mes. sup. gekürzt. Das Transplantat wurde in einen feuchten Tupfer gewickelt und auf dem Thorax des Empfängertiers so gelagert, daß die Gefäßstiele in Richtung auf das Operationsfeld zeigten.

Die Vena cava wurde in dem freipräparierten Teil mit einer Pinzette angehoben und mit einer weichen Gefäßklemme so abgeklemmt, daß die Vene ober- und unterhalb der Klemme verschlossen war und dazwischen ein etwa 4 - 5 mm langer Gefäßknopf überragte. Dieser Knopf wurde mit einer Irisschere eröffnet und in Längsrichtung auf 2 - 3 mm verlängert. Es muß darauf geachtet werden, daß die Hinterwand des Gefäßes nicht verletzt wird. Die Vena portae des Transplantats wurde an den beiden Enden des Schnittes mit Haltefäden befestigt, um die Öffnung des Gefäßes über dem Schnitt auszuspannen. Am rechten Haltefaden verblieb die Nadel mit genügend Faden, um die Gefäßnaht durchführen zu können. Bei den Haltefäden wurde darauf geachtet, daß die Knoten nach außen zu liegen kamen. Dann wurde zuerst die Hinterwand mit evertierender Nahttechnik durch 6 - 8 Stiche genäht und der Faden mit dem linken Haltefaden verknüpft (Bild 4). Anschließend wurde die Vorderwand mit ebenfalls 6 - 8 Stichen genäht und der Faden mit dem rechten Haltefaden verknotet. Die Vena portae des Transplantats wurde mit einem Gefäßklip verschlossen, so daß nach Lösen der Gefäßklemme kein Blut aus der Vena cava retrograd in das Transplantat fließen konnte. Eine möglicherweise noch vorhandene Sickerblutung in dem Anastomosenbereich konnte durch Kompression mit einem Tupfer leicht zum Stehen gebracht werden.

Im weiteren wurde das Transplantat auf die linke Seite gelegt, so daß der Aortenstumpf bis zur Aorta abdominalis reichte. Die Aorta wurde ebenfalls abgeklemmt, so daß ein 3 - 4 mm langer Knopf oberhalb der Klemme vorhanden war. Dieser wurde eröffnet und die Arteria mes. sup. des

Transplantats mit dem anhängenden Aortenstumpf auf die Aorta End-zu-Seit anastomosiert. Es war dabei zu beachten, daß die Vena portae und die Arteria mes. sup. nicht gegeneinander verdreht waren. Die Anastomosen wurden mit derselben Nahttechnik wie die Venöse durchgeführt. Es war wichtig, daß die Stiche sehr sauber gesetzt wurden und immer alle Schichten der Gefäßwand gegriffen wurden. Die arterielle Anastomose neigte durch den höheren Druck im arteriellen System weit mehr zu Nachblutungen. Nach Fertigstellen der Naht wurde auch die Arteria mes. sup. des Transplantats durch einen Klip verschlossen. Die Gefäßklemme wurde von der Aorta entfernt und leichtere Blutungen aus dem Anastomosenbereich gegebenenfalls durch Kompression mit einem Tupfer zum Stehen gebracht.

Erst nachdem beide Anastomosen dicht waren, wurden die Klips von den Transplantatgefäßen entfernt, zuerst auf der venösen Seite, dann auf der arteriellen Seite, um einen Blutstau im Transplantat zu vermeiden (Abbildung 2, Bild 5).
Aus dem Darm des Empfängertiers wurde das dem Transplantat entsprechende Stück entnommen, indem die zugehörigen Arkaden unterbunden und der Darm durchtrennt wurde. An diese Stelle wurde das Transplantat mit einschichtiger, invertierender Naht eingefügt (Bild 6). Das Mesenterium des Transplantats wurde mit dem des Empfängertiers durch einige Knopfnähte adaptiert (Bild 7).

Das Abdomen wurde, nach Instillation von 5 - 10 ml einer 1 %-igen Neomycinsulfatlösung in die Peritonealhöhle, mit einer zweischichtigen Naht verschlossen.

Die Tiere tolerierten im allgemeinen die Operation gut. Die Ischämiezeit für das Transplantat betrug im Mittel 55 Minuten, die gesamte Operation mit Transplantatentnahme und Implantation dauerte zwischen 105 und 140 Minuten.

Die Operation wurde nicht unter aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Abbildung 2:

Operationssitus nach Vollendung der Gefäßanschlüsse, die Darmanastomosen sind noch nicht genäht:

1 Vena cava
2 Aorta abdominalis
3 Arteria mes. sup.
4 Vena portae
5 Vena lienalis
6 Transplantatarterie
7 Transplantatvene
8 Transplantat
9 Dünndarm des Empfängers
10 Leber
11 rechte Niere

2) Ergebnisse

Es wurden zwei verschiedene Operationen durchgeführt sowie eine Kontrollgruppe operiert. Die Tiere wurden in vier Gruppen zu je fünf Tieren unterteilt:

Gruppe I : Transplantation von 15 cm Dünndarm aus dem oberen Jejunum. Transplantatentnahme nach 14 Tagen.

Gruppe II : Transplantation von 15 cm Dünndarm aus dem Endileum. Transplantatentnahme nach 14 Tagen.

Gruppe III: Transplantation wie Gruppe I, Transplantatentnahme nach 28 Tagen.

Gruppe IV: Transplantation wie Gruppe II, Transplantatentnahme nach 28 Tagen.

Kontrollgruppe: Bei diesen Tieren wurde der Darm an zwei 15 cm auseinanderliegenden Stellen durchtrennt und reanastomosiert.

a) Postoperativer Verlauf

Bis auf ein Tier, das intraoperativ an einem Atemstillstand durch Ätherüberdosierung verstarb, überlebten alle Tiere die Operation.

Ein Tier starb am ersten postoperativen Tag, nachdem es sich die Bauchnaht aufgebissen hatte. Es war schon vor der Nachoperation in einem schlechten Allgemeinzustand und verstarb unter der Operation.

Ein weiteres Tier wurde am zweiten Tag p.o. tot in seinem Käfig gefunden. Bei ihm war es schon intraoperativ

durch eine zuerst insuffiziente arterielle Anastomose zu einem größeren Blutverlust gekommen. Während der Darmnaht wurde eine starke Hypersekretion aus dem Transplantat bemerkt, die die Hypovolämie noch verstärkte. Das Tier verstarb im hypovolämischen Schock.

Ein Tier starb am 18. Tag p.o. an einem Ileus. Es war in der postoperativen Zeit stark abgemagert und hatte auch nicht mehr richtig gefressen. Bei der Obduktion waren das Ileumtransplantat und die davorliegenden Darmabschnitte stark dilatiert und mit Luft und flüssigem Speisebrei gefüllt. An der aboralen Darmanastomose war noch ein geringes Restlumen vorhanden.

Die übrigen Tiere wurden am 14. bzw. 28. Tag p.o. geopfert, die Transplantate entnommen und in Formalin 4 % fixiert. Alle Tiere hatten in der postoperativen Zeit an Gewicht verloren, bis zum 28. Tag p.o. aber ihr präoperatives Gewicht weitgehend wieder erreicht.

Die wichtigsten Daten sind in Tabelle 2 und 3 zusammengefaßt.

b) Entwicklung der Transplantate

Makroskopisch zeigten alle Transplantate eine leichte bis mäßige Fibrosierung. Vereinzelt kam es zu Adhäsionen der Darmschlingen untereinander oder am Peritoneum. Bei zwei Transplantaten bestand eine starke Fibrose aufgrund einer arteriellen Minderdurchblutung.

Die meisten Transplantate zeigten eine mäßige Dilatation, obwohl die Darmanastomosen intakt und gut durch-

Tabelle 2: 20 Ratten mit Dünndarmtransplantation; Operationsdaten

Gruppe/ Tier	Op.-Dauer (min)	Ischämie-zeit (min)	Überlebens-zeit (Tage)	Transplantat (15 cm)	Komplikationen
I/1	130	70	14	Jejunum	keine
I/2	-	-	ex in tabula	Jejunum	Narkosezwischenfall
I/3	110	60	14	Jejunum	keine
I/4	105	55	14	Jejunum	Teilileus
I/5	135	60	14	Jejunum	keine
II/1	105	50	14	Ileum	keine
II/2	105	55	14	Ileum	keine
II/3	105	50	14	Ileum	keine
II/4	120	60	1	Ileum	Bauchnaht aufgebissen
II/5	105	55	14	Ileum	keine
III/1	130	55	28	Jejunum	keine
III/2	120	60	28	Jejunum	keine
III/3	140	80	2	Jejunum	Blutverlust
III/4	130	65	28	Jejunum	keine
III/5	115	55	28	Jejunum	keine
IV/1	120	55	28	Ileum	keine
IV/2	120	60	18	Ileum	Ileus
IV/3	115	55	28	Ileum	keine
IV/4	110	55	28	Ileum	keine
IV/5	120	60	28	Ileum	keine

Tabelle 3: 20 Ratten mit Dünndarmautotransplantaten; postoperative Daten

Gruppe/ Tier	Zustand des Transplantats bei Entnahme	Todesursache
I/1	arterielle Minderdurchblutung, starke Fibrose	geopfert
I/2	- (Tod intraoperativ)	Atemstillstand
I/3	intakt, leichte Fibrose	geopfert
I/4	starke Dilatation, suff. Anastomosen	Ileus
I/5	intakt, mäßige Dilatation	geopfert
II/1	intakt, leichte Fibrose, mäßige Dilatation	geopfert
II/2	intakt, leichte Fibrose, mäßige Dilatation	geopfert
II/3	intakt, leichte Fibrose, starke Dilatation	geopfert
II/4	- (Bauchnaht aufgebissen)	Peritonitis?
II/5	intakt, leichte Fibrose, starke Dilatation	geopfert
IlI/1	intakt, leichte Fibrose	geopfert
III/2	intakt, leichte Fibrose, mäßige Dilatation	geopfert
III/3	- (Blutverlust intraop., Hypersekretion aus Transpl.)	Hypovolämie
III/4	intakt, leichte Fibrose, starke Dilatation	geopfert
III/5	intakt, leichte Fibrose, mäßige Dilatation	geopfert
IV/1	arterielle Minderdurchblutung, starke Fibrose	geopfert
IV/2	starke Dilatation, Darmanastomosen intakt	Ileus
IV/3	intakt, leichte Fibrose	geopfert
IV/4	intakt, leichte Fibrose, starke Dilatation	geopfert
IV/5	intakt, leichte Fibrose, starke Dilatation	geopfert

gängig waren. Oft waren die davorliegenden Darmabschnitte durch einen Rückstau des Speisebreis ebenfalls leicht dilatiert. Bei den Ileumtransplantaten kam es im allgemeinen zu einer stärker ausgeprägten Dilatation als bei den Jejunumstücken.

Die regelrechten Gefäßverhältnisse wurden durch Angiographien bei mehreren Tieren nachgewiesen. Es ließen sich keine Stenosen oder Gefäßabbrüche beobachten. Die Arteria mes. sup. des Transplantats stellte sich in gleicher Stärke dar wie die des Empfängertiers (Bild 8). Bis auf die beiden Tiere, bei denen es zu einer arteriellen Minderdurchblutung gekommen war, war der Darm rosig und zeigte keine Anzeichen einer Durchblutungsstörung.

Die Regeneration des Lymphsystems wurde bei einigen Tieren durch Injektion von 0,1 ml Vitalblau in die Darmwand nachgewiesen. Diese Untersuchungen wurden im Durchschnitt etwa drei Wochen nach der Operation durchgeführt. Bei allen Tieren zeigte sich der Farbstoff nach etwa 10 Minuten entlang des Gefäßbaumes und im Mesenterium. Es gab keinen Stop am Mesenterialübergang vom Transplantat zum Empfängertier. Es war in den drei Wochen zu einer ausreichenden Regeneration der Lymphgefäße gekommen.

Trotz der Kühlung des Transplantats auf 4^{o} C wurde in den Versuchen eine Ischämiezeit von mehr als 80 Minuten nicht toleriert. Es kam nach Wiederherstellung der Durchblutung zu einer starken Hypersekretion aus dem Transplantat, die in einem Fall (III/3) so stark war, daß das Tier im hypovolämischen Schock verstarb. Bei der Autopsie war der Darm prall mit Flüssigkeit gefüllt.

c) Mikroskopische Befunde

Untersucht wurden die allgemeinen Veränderungen der Transplantate sowie das Verhalten der Nervenzellen im Bereich des Plexus submucosus (Meissner) und des Plexus myentericus (Auerbach).

Nach zwei Wochen zeigten die Transplantate im Vergleich mit der Kontrollgruppe einen vollständigen Verlust der Villi. Die Mucosa war verschmälert, die Zottenbasen stark verbreitert und verplumpt. Die tunica muscularis war auf etwa das Doppelte verbreitert. Die Serosa war etwas verdickt. Im Bereich des Mesenteriums fanden sich ausgeprägte Angiektasien der Lymphgefäße (Bild 10).

Nach vier Wochen war es zu einer weitestgehenden Regeneration der Villi gekommen, die jedoch kürzer und plumper als beim Normaldarm blieben. Die Anzahl der Becherzellen war an der Zottenbasis normal, an den Zottenspitzen jedoch stark vermindert. Die Verbreiterung der tunica muscularis blieb bestehen. Die nach zwei Wochen beobachteten Lymphangiektasien hatten sich weitgehend zurückgebildet. Die leichte Verdickung der Serosa blieb bestehen (Bild 11).

Auffällig war im Bereich der tunica muscularis, daß nur die innere Schicht, die Ringmuskulatur, verbreitert war; die äußere Längsmuskulatur zeigte keine Verdickung.

Die Nervenzellen im Plexus submucosus (Meissner) und im Plexus myentericus (Auerbach) zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl nach zwei als auch nach vier Wochen lichtmikroskopisch keinen Anhalt für degenerative Veränderungen. Es konnte weder eine Schwellung noch eine Schrumpfung der Zellen beobachtet werden (Bild 12, 13, 14).

3) Diskussion

Die bisher in der Literatur beschriebenen Versuche auf dem Gebiet der Dünndarmtransplantation wurden meist an Hunden oder Schweinen durchgeführt. Die Ratte wurde erst mit der Entwicklung mikrochirurgischer Operationstechniken als Versuchstier interessant. Ein großer Vorteil der Ratte ist das Vorhandensein von wohl definierten Inzuchtstämmen und die Problemlosigkeit ihrer Handhabung.

Für die beschriebenen Experimente wurden Ratten als Versuchstiere gewählt, da für die geplanten Untersuchungen ein Inzuchtstamm benötigt wurde und diese Tiere, bei Beherrschung der mikrochirurgischen Operationstechnik, die einfachste Durchführung der Versuche erwarten ließen.

Die beschriebene Operation bot die Möglichkeit, das Transplantat in der Darmkontinuität zu beobachten. Für das Gelingen der Operation erwiesen sich einige Punkte als besonders wichtig. Die prä- und postoperative Heparinisierung war für die Vermeidung von Thrombosen unerläßlich. Die Dosierung entsprach der heute bei allen Gefäßeingriffen geübten Heparinisierung. Weiter wurde darauf geachtet, daß der Flüssigkeitsstrom in dem für die Transplantation vorgesehenen Darmstück nicht zum Stehen kam, bevor alles Blut durch Perfusionsflüssigkeit ersetzt war. So wurde die Entstehung von disseminierten Mikro- und Makrothrombosen wirksam verhindert.

Die Befunde, die im Laufe der Beobachtungszeit an den Transplantaten erhoben wurden, decken sich nur teilweise mit den bisher in der Literatur beschriebenen Ergebnissen.

Auf dem Gebiet der Lymphgefäßregeneration konnten die Beobachtungen anderer Untersucher an Autotransplantaten voll bestätigt werden. Es konnte drei Wochen nach der Transplantation ein Abfluß der Lymphe aus dem Transplantat in den Empfängerorganismus nachgewiesen werden. GOOTT et al. (17) beobachteten nach zwei Wochen die ersten Anzeichen eines Wachstums der Lymphgefäße über die Resektionslinie, nach vier Wochen war dieser Prozeß abgeschlossen. KOCANDRLE et al. (27) fanden 10 Tage nach der Transplantation noch keine Anzeichen einer Regeneration, sondern stark vergrößerte Lymphknoten und Lymphangiektasien im Bereich der Transplantate. Erst am 20. Tag p.o. konnten sie erste Zeichen einer Regeneration finden. Auch bei anderen Untersuchern (1, 3, 32, 46) stellte die Lymphdrainage nach Autotransplantation kein Problem dar.

Noch nicht ganz geklärt ist die Situation nach Dünndarmallotransplantation. Es scheint jedoch sicher zu sein, daß die Regeneration der Lymphgefäße verzögert ist, wenn sie nicht sogar ganz ausbleibt. OLIVIER et al. (41) beobachteten nach einer Allotransplantation beim Menschen, nach dem Tod des Patienten am 26. Tag p.o., flächenhafte Ödeme und ausgeprägte Lymphangiektasien. Sie vermuteten, daß eine sekundäre Sklerose dieser Ödeme bei Ausbleiben der Lymphgefäßregeneration die Transplantate zusätzlich gefährden könnte. Hier scheinen die Versuche von MACH et al. (36) eine Lösung anzubieten. Sie stellten Anastomosen zwischen Lymphknoten des Transplantats und des Empfängers her und fanden bis spätestens drei Wochen p.o. einen Lymphabfluß aus den Transplantaten.

Den Auswirkungen von Ischämie und Denervation auf die Transplantate wurde in der Literatur viel Aufmerksamkeit geschenkt. Über die histologischen und funktionellen Veränderungen, die durch diese Faktoren hervorgerufen werden, sind die Aussagen jedoch noch recht widersprüchlich.

Die von ALICAN et al. (1) beschriebenen Auswirkungen einer zu langen Ischämie konnten auch in den eigenen Versuchen beobachtet werden. Ein Tier verstarb am zweiten postoperativen Tag an einem hypovolämischen Schock, nachdem es während der Operation zu einem größeren Blutverlust gekommen war und die Ischämiezeit 80 Minuten betragen hatte. Schon bei Naht der Darmanastomosen konnte eine starke Hypersekretion aus dem Transplantat beobachtet werden. Gleiche Befunde hatten auch STAUFFER et al. (51) bei Hunden.

MONCHIK et al. (40), LEAPMAN et al. (28), HARDY et al. (19) und EYAL et al. (14) fanden nach Transplantationen keine langdauernden Veränderungen der Dünndarmmukosa. In ihren Versuchen war das feingewebliche Bild im allgemeinen um den dritten Tag p.o. wieder normal. Es änderte sich erst wieder mit dem Einsetzen der Abstoßungskrise.

Diese Befunde konnten in den eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Es wurden tiefgreifende Veränderungen gefunden. In den ersten zwei postoperativen Wochen kam es zu einem Verlust sämtlicher Villi, die bis zur vierten Woche p.o. durch plumpere und kürzere Zotten ersetzt wurden. Die Anzahl der Becherzellen an den Spitzen der neu gebildeten Villi war stark vermindert.

Das gleiche Bild fanden auch BALLINGER et al. (3) bei ihren Versuchen an Hunden. Es war bis zur 5. Woche p.o. zu einer Regeneration der Villi gekommen, die jedoch ebenfalls kürzer und plumper blieben. Sie konnten diese Veränderungen auf die Denervation zurückführen, da die alleinige Durchtrennung der Nerven zu denselben Auswirkungen führte.

Durch die Ischämie allein kam es auch zu einer Schädigung der Mukosa, die jedoch innerhalb weniger Tage reversibel war. Danach war die Schleimhaut der Transplantate vom Normaldram nicht mehr zu unterscheiden.

Auch BUSSMANN et al. (5) beschrieben tiefgreifende histologische Veränderungen der Mukosa nach der Transplantation. Es kam zum Verlust der normalen Schleimhaut und zu disseminierten Blutungen in das umgebende Gewebe. Ausgeprägte Thrombosierungen hatten häufig den Untergang der Transplantate zur Folge. Diese Ereignisse wurden auf eine durch die Denervation hervorgerufene Weitstellung der Gefäße zurückgeführt, durch die es zu einer starken Verlangsamung der Blutströmung gekommen war, mit nachfolgender Thrombosierung. Kam es nicht zum Untergang des Transplantats, so führten Mikrothrombosen zu disseminierten Gewebsuntergängen mit einer nachfolgenden, unterschiedlich stark ausgeprägten Fibrose der Transplantate. In EMG-Untersuchungen, die sie an den Transplantaten durchführten (4), ließen sich keine Auswirkungen der Denervation auf die Peristaltik nachweisen. Eine Abnahme der Potentialhöhe führten sie auf die Fibrose der Transplantate zurück, die jedoch keine Auswirkungen auf die Funktion hatte.

Die in den eigenen Versuchen gefundene Verbreiterung der tunica muscularis läßt auf ähnliche Schädigungsmechanismen schließen, da bei den meisten Transplantaten ebenfalls eine Fibrose festgestellt wurde. Es wurden jedoch nie Thrombosen gefunden, und alle Transplantate waren nach der Operation rosig und gut durchblutet. Auch bei den 2 - 3 Wochen nach der Operation durchgeführten Angiographien der Aorta abdominalis ließen sich nie irgendwelche Hinweise auf Durchblutungsstörungen finden. Es wird daher angenommen, daß die Fibrose eher eine Folge der akuten Ischämie als einer Thrombosierung ist. Die bleibenden histologischen Veränderungen im Bereich der Mukosa sind wahrscheinlich sowohl auf die Ischämie als auch auf die Denervation zurückzuführen, da sich die Verkürzung und Verplumpung der Villi durch die Ischämie allein nicht erklären läßt. Störungen, die durch die Ischämie hervorgerufen werden, sind nach den Untersuchungen von BALLINGER et al. (3) innerhalb weniger Tage reversibel.

Eine verminderte Anzahl von Becherzellen im Bereich der Zottenspitzen wurde bisher nur von HARDY et al. (19) an Allotransplantaten bei Hunden beschrieben. Sie trat jedoch nur während der Abstoßungskrise auf, nachdem es schon zu einer tiefgreifenden Schädigung der Mukosa gekommen war. Worauf die von uns gefundene Verminderung der Becherzellen zurückzuführen ist, läßt sich nicht eindeutig entscheiden, es handelt sich vermutlich um eine Folge der Ischämie und der dadurch bedingten Schädigung der Mukosa.

Die bei fast allen Tieren gefundene Dilatation der Transplantate weist auf eine gestörte Motilität der Segmente hin. Bei der Kontrollgruppe fanden sich keine Anzeichen einer entsprechenden Entwicklung. Die Untersuchungen von BUSSMANN et al. (4) weisen darauf hin, daß sowohl die Fibrose als auch die Denervation einen Einfluß auf die Motilität haben. Bei ihren Versuchen an Hunden, denen sie 15 cm lange Segmente transplantierten, konnten sie jedoch keine Auswirkungen auf die Funktion nachweisen, obwohl sich im EMG Veränderungen zeigten.

Wir sind der Meinung, daß es durch die Transplantation zu einer veränderten Darmmotilität kommt. Die Denervation führt nach der Gradienttheorie von Alvarez und Mahoney zu einer Desintegration der Dünndarmmotorik und die Fibrosierung hat eine Schwächung der peristaltischen Wellen zur Folge. Daß entsprechende Veränderungen von BUSSMANN et al. nicht gesehen wurden, liegt wahrscheinlich daran, daß die Versuche an Hunden durchgeführt wurden. Bei dem relativ großen Darmdurchmesser und einer Transplantatlänge von nur 15 cm führten Motilitätsstörungen zu keinen makroskopisch erkennbaren Veränderungen. Bei dem geringlumigen Rattendünndarm kam es jedoch zu einer funktionellen Stenose, die eine Dilatation zur Folge hatte. In der Kontrollgruppe blieben die entsprechenden Veränderungen in jedem Fall aus.

Wie in den eigenen Versuchen, so konnten auch BUSSMANN et al. (4) keine Veränderungen im Bereich der intramuralen Nervenplexus feststellen. Es muß vermutet werden, daß es zu keiner Degeneration der Nervenzellen kommt,

sondern nur zu einer vom Restdarm des Empfängertiers unabhängigen Funktion.

Da die Folgen der Denervation nicht zu vermeiden sind, sollte der Phase der akuten Ischämie besonderes Augenmerk geschenkt werden. Eine Verkürzung der Ischämiezeit und eine optimale Konservierung des Transplantats wären notwendig, um die durch die Durchblutungsunterbrechung hervorgerufenen Schäden so gering wie möglich zu halten.

Als Richtlinien für die Indikation und die Durchführung von Dünndarmtransplantationen können die von STAUFFER et al. (47) 1975 zusammengefaßten Punkte bestätigt werden. Die Dünndarmtransplantation ist auch heute noch eine Ultima ratio, wenn nicht sogar eine experimentelle Therapie.

IV. BILDTEIL

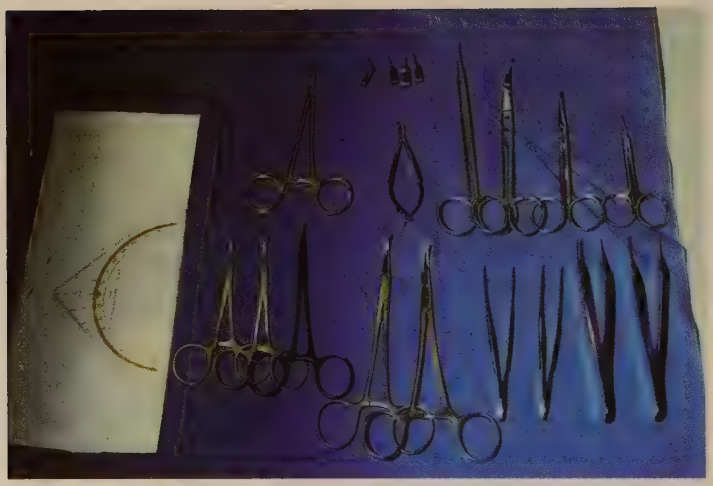

Bild 1: Operationsinstrumentarium

Obere Reihe v.l.n.r.:
Nadelhalter, mikrochir. offener Nadelhalter, Gefäßklips, Scheren.

Untere Reihe v.l.n.r.:
Gebogene anatomische Klemmen, anatomische Pinzetten.

Bild 2: Transplantat mit Perfusionskanüle in der Arteria mes. sup.

Bild 3: Operationssitus vor der Implantation (vgl. Abb.1)

Bild 4: Naht der venösen Anastomose;
Hinterwand fertiggestellt.

Bild 5: Gefäßanastomosen fertig;
(vergl. Abb. 2)

Bild 6: Naht der duodeno-jejunalen Anastomose.

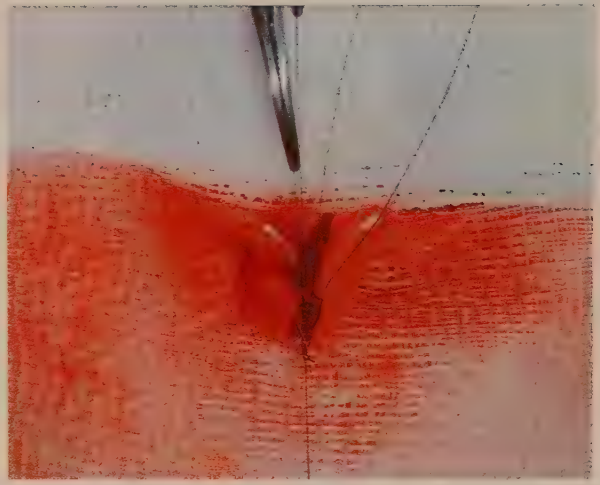

Bild 7: Darmanastomosen fertig; Situs vor Op.-Ende.

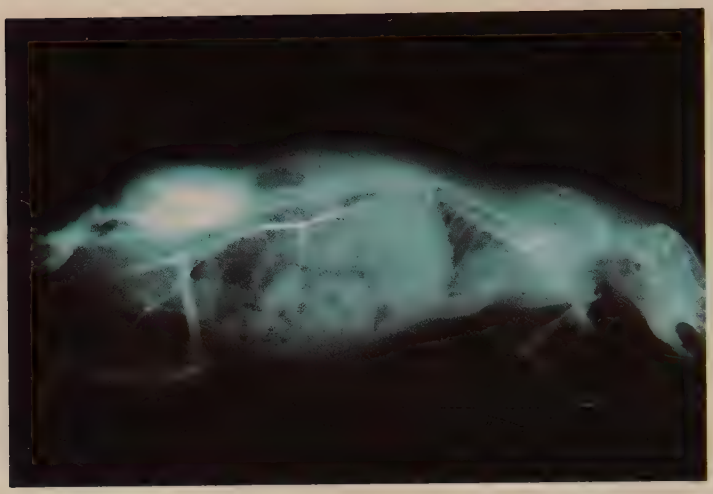

Bild 8: Angiographische Darstellung der Aorta descendens von der linken Arteria iliaca communis aus.
Nachweis der intakten Gefäßanastomosen. Es besteht keine Stenose und es können keine Gefäßabbrüche beobachtet werden.
Das Transplantat stellt sich dar.

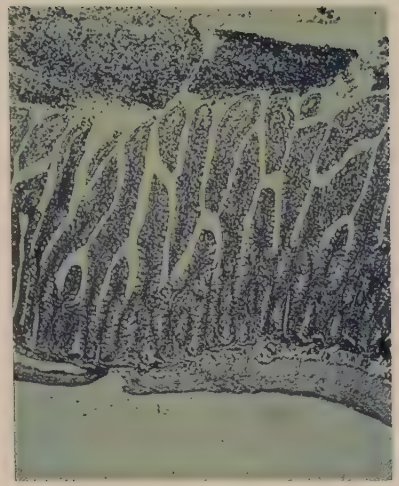

Bild 9: Normaldarm, Jejunum
(HE; 100x)

Bild 10: Transplantat nach
2 Wochen
(HE; 100x)

Bild 11: Transplantat nach
4 Wochen
(HE; 100x)

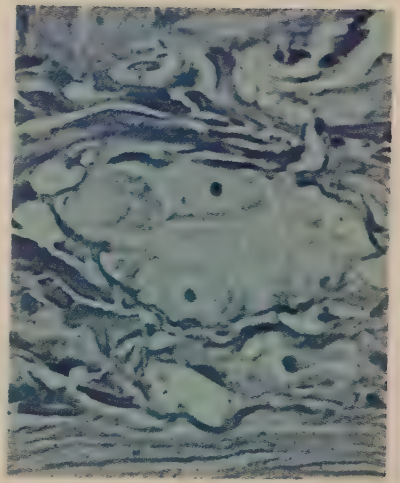

Bild 12: Normaldarm, Jejunum (HE; 230x)

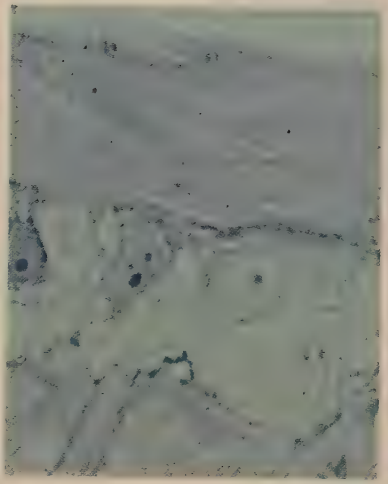

Bild 13:: Nach 2 Wochen (HE; 230x)

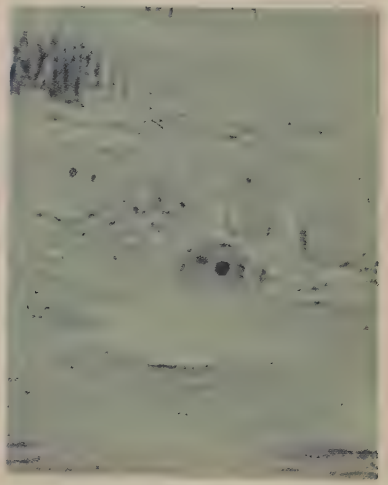

Bild 14: Nach 4 Wochen (HE; 230x)

Nervenzellen des Plexus myentericus beim Normaldarm und nach Transplantation.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine Übersicht über den derzeitigen Stand der Dünndarmtransplantation in der Literatur gegeben.

In eigenen tierexperimentellen Untersuchungen wird ein Operationsverfahren ausführlich vorgestellt und die makroskopischen sowie die mikroskopischen Veränderungen der Transplantate zwei und vier Wochen nach der Übertragung werden untersucht. Durch weitere Untersuchungen wurde eine Regeneration der Lymphgefäße nachgewiesen und durch Angiographien der Aorta abdominalis wurde die Durchgängigkeit der Gefäßanastomosen zwischen Transplantat und Empfänger bestätigt.

Zwei Wochen postoperativ zeigten die Transplantate einen vollständigen Verlust der Villi, die tunica muscularis war auf etwa das Doppelte verbreitert. Im Bereich des Mesenteriums ließen sich ausgeprägte Lymphangiektasien nachweisen.

Nach vier Wochen war es zu einer Regeneration der Villi gekommen, die jedoch kürzer und plumper blieben als beim Normaldarm. In den Zottenspitzen kam es zu einer starken Verminderung der Becherzellen. Die Lymphangiektasien hatten sich weitgehend zurückgebildet, die Verbreiterung der tunica muscularis blieb bestehen. Im Bereich der Nervenzellen des Plexus submucosus (Meissner) und des Plexus Myentericus (Auerbach) ließen sich sowohl nach zwei als auch nach vier Wochen lichtmikroskopisch keine Veränderungen nachweisen. Eine regelmäßig bei den Transplantaten

beobachtete leichte Fibrose und Dilatation ließ jedoch auf eine Motilitätsstörung schließen, die unserer Meinung nach sowohl durch die Ischämie als auch die Denervation bedingt ist.

Die eigenen Ergebnisse werden mit dem Bekannten in der Literatur diskutiert.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1.) ALICAN, F., J.D. HARDY, M. CAYIRLI, J.E. VARNER, P.C. MOYNIHAN, M.D. TURNER and P. ANAS: Intestinal Transplantation: Laboratory Experience and Report of a Clinical Case. Amer. J. Surg. 121, 150-159 (1971)

2.) AUSTEN, W.G., und E.D. McLAUGHLIN: In Vitro Small Bowel Perfusion. Surg. Forum 16, 359-361 (1965)

3.) BALLINGER, W.F., M.G. CHRISTY and W.B. ASHBY: Autotransplantation of the Small Intestine: The Effect of Denervation. Surgery 52, 151-164 (1962)

4.) BUSSMANN, J.F., K.R. LOEWE und B.C. MANEGOLD: Elektromyographische Veränderungen des frei transplantierten Dünndarms. Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1973, 289-294

5.) BUSSMANN, J.F., U. HARTUNG, K.R. LOEWE und W.DIETZE: Beitrag zur freien autologen Dünndarmtransplantation. Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1972, 119-122

6.) CARREL, A.: La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. Lyon Méd. 98, 859-864 (1902)

7.) CERF, M., J.M. HAY, J. CHARIOT, J.L. PREEL, P.L. FAGNIEZ, A. TRUCHAUD, G. CHOMETTE, P.A. VILLIERS, G. DESVIGNES und H. GARNIER:
Wirkung der Autotransplantation auf verschiedene Dünndarmfunktionen beim Schwein.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1975, 341-345

8.) COHEN, W.B., M.A. HARDY, J. QUINT and D. STATE:
Absorptive function in canine jejunal autograft and allografts.
Surgery 65, 440-446 (1969)

9.) COHEN, Z., A.B. MacGREGOR, K.T.H. MOORE, R.E. FAKL, B. LANGER and J.B. CULLEN:
Canine Small Bowel Transplantation. A Study of the Immunological Responses.
Arch. Surg. 111, 248-253 (1976)

10.) COULIC, V., et A. MAXIMENKOVA:
Aspects physiologiques de la greffe de l'intestin grêle.
Biol. Gastroenterol. 5, 592 c (1972)

11.) DETTERLING, R.: Discussion to ALICAN (1).
Amer. J. Surg. 121, 159 (1971)

12.) ELVES, M.W., and A. FERGUSON:
The Humoral Immune Response to Allografts of Foetal Small Intestine in Mice.
Br. J. exp. Path. 56, 454-458 (1975)

13.) EMBLEY, E.H., and C.J. MARTIN:
The Action of Anaesthetic Quantities of Chloroform upon the Blood Vessels of the Bowel and Kidney, with an Account of an Artificial Circulation Apparatus.
J. Physiol. 32, 147-151 (1905)

14.) EYAL Z., W.G. MANAX, J.H. BLOCH and R.C. LILLEHEI:
Successful in Vitro Preservation of the Small Bowel, Including Maintenance of Mucosal Integrity with Chlorpromazine, Hypothermia and Hyperbaric Oxygenation.
Surgery 57, 259-268 (1965)

15.) FERGUSON, A., and D.M.V. PARROTT:
Histopathology of Rejection of Heterotopic Grafts of the Small Intestine in the Mouse.
Biol. Gastroenterol. 5, 588 c (1972)

16.) FORTNER, J.G.: Clinical and Experimental Orthotopic Allografting After Massive Intestinal Resection.
Biol. Gastroenterol. 5, 438 c (1972)

17.) GOOTT, B., R.C. LILLEHEI and F.A. MILLER:
Mesenteric Lymphatic Regeneration after Autografts of the Small Bowel in Dogs.
Surgery 48, 571-575 (1960)

18.) HARDY, M.A., and W. STAMFORD:
Absorption of Fatty Acids in Cacine Intestinal Autografts and Allografts.
Biol. Gastroenterol. 5, 590 c (1972)

19.) HARDY, M.A., J. QUINT and D. STATE:
Effect of Antilymphocyte Serum and Other Immunosuppressive Agents on Canine Jejunal Allografts.
Ann. Surg. 171, 51-60 (1970)

20.) HARDY, M.A., J. QUINT, W.B. COHEN and D. STATE:
C^{14}-D-Glucose Absorption in Heterotopic Jejunal Allografts.
Gastroenterology 54, 1295 (1968)

21.) HAY, J.M., A. KUNLIN, R. PARC, P.L. FAGNIEZ, P.A. VILLIERS, M. VAIMAN, J. REMY, C. BROCHERIOU, M. NIZZA, G. CHOMETTE, J.P. CLOT et H. GARNIER:
Résultats de l'allotransplantation orthotopique de l'intestin grêle chez le porc. Séance de travail sur la transplantation et la conservation d'organes.
Biol. Gastroenterol. 5, 586 c (1972)

22.) HOLMES, T.J., S.J. WINAWER, N. ROSENZWEIG and J.G. FORTNER: Morphological Studies of Rejection in Canine Jejuno Allografts.
Gastroenterology 61, 693-706 (1971)

23.) HOLMES, T.J., S.J. WINAWER, N. ROSENZWEIG and J.G. FORTNER: Use of Disaccharidase Assays in Following Rejection of Canine Jejunal Allografts Small Bowel Transplantation and Preservation.
Biol. Gastroenterol. 5, 440 c (1972)

24.) HOLMES, T.J., S.D.J. YEH, S.J. WINAWER, N. KAWANO and J.G. FORTNER:
Absorption Studies in Canine Jejunal Allografts.
Ann. Surg. 166, 101-108 (1971)

25.) IIJIMA, K., and R.A. SALERNO:
Survival of Small Intestine Following Excision, Perfusion and Autotransplantation.
Ann. Surg. 166, 968-975 (1967)

26.) KOCANDRLE, V., E. HOUTTUIN and J.V. PROHASKA:
Regeneration of the Lymphatics after Autotransplantation and Homotransplantation of the Entire Small Intestine.
Surg. Gynecol. Obstet. 122, 587-592 (1966)

27.) LARGIADER, F.: Gegenwärtiger Stand der Transplantation von Abdominalorganen.
Med. Klinik 72, 112-119 (1977)

28.) LEAPMAN, S.B., A.A. DEUTSCH, R.J. GRAND and J. FOLKMAN: Transplantation of Fetal Intestine: Survival and Function in a Subcutaneous Location in Adult Animals.
Ann. Surg. 179, 109-114 (1974)

29.) LEHR, H.B.: Progress in Long-Term Organ Freezing.
Transplantation Proc. 111, 1565 (1971)

30.) LILLEHEI, R.C., B. GOOTT and F.A. MILLER:
The Physiological Response of the Small Bowel of the Dog to Ischemia Including Prolonged in Vitro Preservation of the Bowel with Successful Replacement and Survival.
Ann. Surg. 150, 543-560 (1959)

31.) LILLEHEI, R.C., S. GOLDBERG, B. GOOTT and J.K. LONGERBEAM: The Present Status of Intestinal Transplantation.
Amer. J. Surg. 105, 58-72 (1963)

32.) LILLEHEI, R.C., J.K. LONGERBEAM, B. GOOTT, S. GOLDBERG and W.R. SCOTT:
Gastrointestinal Transplantation.
Surg. Clin. N. Amer. 42, 1191-1217 (1962)

33.) LILLEHEI, R.C., Y. IDEZUKI, J.A. FEEMSTER, R.H. DIETZMAN, W.D. KELLY, F.K. MERKEL, F.C. GOETZ, G.W. LYONS and W.G. MANAX:
Transplantation of Stomach, Intestine and Pancreas: Experimental and Clinical Observations.
Surgery 62, 721-741 (1967)

34.) MacDONALD, T.T., and A. FERGUSON:
Hypersensitivity Reactions in the Small Intestine. III.: The Effects of Allograft Rejection and Graft-Versus-Host Disease on Epithelial Cell Kinetics.
Cell Tissue Kinet. 10, 301-312 (1977)

35.) MACH, K.M., F.K. MERKEL and F.W. PRESTON:
Glucose Absorption from Canine Thiry Fistulas, Autografts and Allografts.
Biol. Gastroenterol. 5, 589 c (1972)

36.) MACH, K.M. J. SPORN, F.W. PRESTON und F.K. MERKEL:
Lymphgefäßregeneration nach experimenteller heterotoper auto- und homologer Dünndarmtransplantation.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1972, 123-125

37.) MAXIMENKOVA, A., et V. COULIC:
Faut-il réinnerver le greffon d'intestin grêle?
Biol. Gastroenterol. 5, 593 c (1972)

38.) MEDRANO-HEREDIA, J., G. DOSTAL und H. LÖBERMANN:
Mikrogefäßchirurgie an der Ratte.
Ethicon GmbH "Im Dienste der Chirurgie" 28 (1976)

39.) MOBERG, A.W., M.F. MOZES, E.A. SANTIAGO, R.A. CAMPOS, R.V. MASON and J.S. NAJARIAN:
Transportable Organ Perfusion System for Kidney Preservation.
Lancet 2, 1403-1405 (1971)

40.) MONCHIK, G.J., and P.S. RUSSELL:
Transplantation of Small Bowel in the Rat: Technical and Immunological Considerations.
Surgery 70, 693-702 (1971)

41.) OLIVIER, C., R. RETTORI et J.P. CAMILLERI:
Les lymphatiques du transplant dans la greffe intestinale: Mise en parallele des faits observés chez l'homme et des données expérimentales.
Biol. Gastroenterol. 5, 441 c (1972)

42.) PRESTON, W.F., F.U. MACALALAD, R. GRABER, E.J. JACKSON and J. SPORN: Function and Survival of Jejunal Homotransplants in Dogs with and without Immunosuppressive Treatment.
Transpl. 3, 224-229 (1965)

43.) RUIZ, J.O., and R.C. LILLEHEI:
Laboratory Experience and Current Clinical Status in Intestinal Transplantation.
Biol. Gastroenterol. 5, 442 c (1972)

44.) SABUROVA, L.M., N.I. MOSIN, and V.A. BUKOV:
Principles Governing Disturbance of Energy Metabolism in Acute Ischemia of the Transplanted Small Intestine.
Bull. Exp. Biol. Med. 77, 512-514 (1974)

45.) SOLASSOL, C., H. JOYEUX, B. SERROU, A. CALLIS, H. PUJOL and C. ROMIEU:
Long Term Parenteral Nutrition (L.T.T.P.N.) in Man: An Artificial Gut.
Biol. Gastroenterol. 5, 591 c (1972)

46.) STAMFORD, W.P., and M.A. HARDY:
Fatty Acid Absorption in Jejunal Autograft and Allograft.
Surgery 75, 496-502 (1974)

47.) STAUFFER, U.G.:
Der gegenwärtige Stand der Dünndarmtransplantation.
Paediatr. Paedol. Suppl. 3, 59-69 (1975)

48.) STAUFFER, U.G.:
The Present State of Small Bowel Transplantation in Animal Research and in Man.
Z. Kinderchir. 22, 241-248 (1977)

49.) STAUFFER, U.G., D. MONA und D.H. SHMERLING:
Die Überwachung von Dünndarmtransplantaten durch fortlaufende Schleimhautbiopsien.
Z. Kinderchir. 16, 32-37 (1975)

50.) STAUFFER, U.G., M. BECKER, O. KARAMEHMEDOVIC und H. GESSENDORFER:
Dünndarmtransplantationen bei jungen Zwergschweinen.
Z. Kinderchir. 14, 38-45 (1974)

51.) STAUFFER, U.G., M. BECKER, O. KARAMEHMEDOVIC, H. GESSENDORFER and P.P. RICKHAM:
Transplantations of Small Intestines.
J. Pediatr. Surg. 9, 21-28 (1974)

52.) THIEDE, A., and E. DELTZ:
Morphological Reaction in Transplantated Small Intestines Using Immunogenetically Defined Rat Strain Combinations.
Langenbecks Arch. Chir. 346, 119-127 (1978)

53.) THIEDE, A., E. DELTZ und S. LEE:
Allogene Dünndarmübertragung bei Inzuchtratten. Transplantationstechnik und morphologische Befunde.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl.1976, 29-32

54.) TOLEDO-PEREYRA, L.H., and J.S. NAJARIAN:
Preservation of the Small Intestine for Allotransplantation.
Surg. Gynecol. Obstet. 137, 445-450 (1973)

55.) TOLEDO-PEREYRA, L.H., R.L. SIMMONS and J.S. NAJARIAN: Prolonged Survival of Canine Orthotopic Small Intestinal Allografts Preserved for 24 Hours by Hypothermic Bloodless Perfusion.
Surgery 75, 368-376 (1974)

56.) TOLEDO-PEREYRA, L.H., R.L. SIMMONS and J.S.NAJARIAN:
Absorption of Carbohydrates and Vitamins in the Preserved and Transplanted Small Intestine.
Amer. J. Surg. 129, 192-197 (1975)

57.) WESTBROEK, D.L., L. VAN STEKELENBURG, C. ROTHEN-GATTER, W. KORT, M.E. DIKMEN, M.J. DE VRIES and I. MACDICKEN:
Orthotopic Total Small Bowel Allografting in the Genetically Controlled Situation.
Biol. Gastroenterol. 5, 587 c (1972)

58.) WINAWER, S.J., and J. FORTNER:
Sequential Biopsy Studies in a Human Small Bowell Allograft.
Biol. Gastroenterol. 5, 439 c (1972)

59.) WINDMUELLER, H.G., A.E. SPAETH and C.E. GANOTE:
Vascular Perfusion of Isolated Rat Gut: Norepinephrine and Glucocorticoid Requirement.
Amer. J. Physiol. 218, 197-204 (1970)

60.) ZINGHER, E., A. KAISER und B. VOGT:
Erfolgreiche Embolektomie aus der Arteria mesenterica superior.
Schweiz. med. Wschr. 108, 2016-2020 (1978)

VII. LEBENSLAUF

Am 22. März 1953 wurde ich, Ulrich Hofmann, als Sohn des Dr. med. Alfred Hofmann und seiner Ehefrau Marianne geb. Ehrhardt in Plochingen/Neckar geboren. Im Herbst 1953 zogen meine Eltern nach Gerlingen bei Stuttgart um, wo ich im Jahr 1960 eingeschult wurde. 1964 wechselte ich zum Albert-Schweitzer-Gymnasium in Leonberg, das ich 1972 mit bestandenem Abitur verließ.

Bevor ich im Januar 1973 zum Grundwehrdienst einberufen wurde, hatte ich von September bis Dezember 1972 mein Vorpraktikum für das Medizinstudium abgeleistet. Bei der Bundeswehr war ich als Sanitätssoldat eingesetzt. Ende Mai 1973 erlitt ich im Dienst unverschuldet einen schweren Verkehrsunfall und lag bis Mitte September 1973 im Krankenhaus. Zum Sommersemester 1974 war ich wieder so weit genesen, daß ich das Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen beginnen konnte. Während meines Studiums absolvierte ich im Sommer 1978 eine sechswöchige Famulatur am California Hospital Medical Center in Los Angeles/USA.

Das praktische Jahr machte ich vom Herbst 1979 bis zum Herbst 1980 am Städtischen Krankenhaus in Friedrichshafen. Am 20.10.1980 beendete ich mein Studium mit dem Bestehen des dritten Teils der ärztlichen Prüfung. Die Approbation zum Arzt erhielt ich am 2.12.1980.

Seit Februar 1981 bin ich im Städtischen Krankenhaus Friedrichshafen als Assistenzarzt am Institut für Anästhesie tätig.